



ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN CHICAGO, PROF. PH. KNOLL IN PRAG, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN STRASSBURG, PROF. M. v. NENCKI IN ST. PETERSBURG, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, DR. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN MAGDEBURG, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

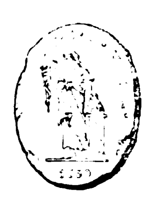
Dr. B. NAUNYN UND Dr. O. SCHMIEDEBERG

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

DREIUNDVIERZIGSTER BAND.

MIT 28 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 1 TAFEL.



LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1900.

Inhalt des dreiundvierzigsten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 14. September 1899).

Drittes und viertes (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 23. November 1899).

Fünftes und sechstes (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 8. Februar 1900).

I.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

II. Reihe.

7. Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Diurese.

Von

Dr. Leo Schwarz, Assistenten des Instituts.

Alle Theorien der Harnabsonderung kommen darin überein, die Blutcirculation in der Niere als den für die Harnmenge in erster Linie maassgebenden Factor zu betrachten. Ueber die Art der Beziehungen des Nierenblutstromes zur Menge des abgesonderten Harnes gehen aber die Auffassungen auseinander. C. Ludwig[1]) und seine Schüler haben dem in den Malpighi'schen Gefässknäueln herrschenden Drucke, Heidenhain[2]) der Geschwindigkeit, mit welcher das Blut diese Capillarknäuel durchströmt, die entscheidende Bedeutung zugewiesen. Während die Ludwig'sche Lehre durch zahlreiche experimentelle Thatsachen, namentlich durch die Versuche von Goll[3]) gestützt wird, steht, wenigstens am lebenden Thiere, eine Untersuchung über den Zusammenhang zwischen Geschwindigkeit des Blutstromes in der Niere und Harnmenge noch aus. Wie weit die von J. Munk[4]) und von Munk und Senator[5]) an der ausgeschnittenen Niere unternommenen Experimente für den lebenden Organismus Gültigkeit beanspruchen dürfen, muss, wie schon von anderer Seite mehrfach betont worden ist, zunächst dahingestellt bleiben.

---

1) C. Ludwig, Lehrbuch der Physiologie des Menschen Bd. II, 2. Aufl. 1860.

2) Heidenhain, s. Hermann's Handbuch der Physiologie Bd. V, 1. Theil, 1883. — Absonderungsvorgänge von R. Heidenhain.

3) Goll, citirt bei Heidenhain a. a. O.

4) J. Munk, Virch. Archiv Bd. CVII, S. 291, 1887. und Bd. CXI, S. 434, 1888.

5) Munk und Senator, Ebenda Bd. CXIV, S. 1, 1888.

Soweit überhaupt bisher die Geschwindigkeit der Blutbewegung in der Niere des lebenden Thieres einer experimentellen Prüfung unterzogen worden ist (Roy, G. Gärtner, Landergren und Tigerstedt), auf die Ermittelung der zu gleicher Zeit secernirten Harnmenge ist dabei nicht Bedacht genommen worden. Freilich lässt sich nicht leugnen, dass eine solche Nebeneinanderbestimmung von Blutcirculation und Harnsecretion erheblichen technischen Schwierigkeiten unterliegt.

I. Versuchstechnik.

Die Versuchsanordnung, mittels deren es gelang, die angedeuteten Schwierigkeiten zu überwinden, war folgende: den Versuchsthieren, kräftigen Hunden, wurden zunächst in Chloroformnarkose von einem oberhalb der Symphyse gelegenen Medianschnitt aus in beide Ureteren Canülen eingebunden, die aus einem kurzen Glasröhrchen mit anhängendem Kautschukschlauch bestanden. Sobald die Canülen [1]) zur Bauchöffnung herausgeleitet waren, wurde diese durch Naht geschlossen. Der aus den Canülen austretende Harn wurde meist in Zeiträumen von zehn Minuten in vorgelegten Eprouvetten gesammelt und seine Menge durch Wägung bestimmt.

Nach der Einführung der Ureterencanülen folgte, um die für das Studium der Blutgeschwindigkeit unerlässliche Ungerinnbarkeit des Blutes zu erzielen, als zweiter Act der Operation die Defibrinirung des Versuchsthieres. Auf die hierbei beobachtete Technik brauche ich hier nicht näher einzugehen. Sie gleicht der von F. Pick bei seinen Versuchen über die Ausflussgeschwindigkeit des Blutes aus den Venen innegehaltenen und dies. Arch. Bd. XLII geschilderten Versuchsanordnung.

Nach Beendigung des Defibrinirens, das je nach dem Fibrinreichthum des Thieres zwei bis 3 Stunden in Anspruch nahm, wurde — drittens — zur Verzeichnung des Blutdruckes eine Carotis des Thieres mit dem Kymographion in Verbindung gebracht.

Der vierte Act der Operation schliesslich bestand in der Einschaltung einer Vorrichtung in den Nierenblutkreis, welche die Blutströmungsgeschwindigkeit zu beobachten gestattete. Es diente hierzu der von Pick verwendete Messapparat, dessen Beschreibung sich

1) Anmerkung. Es sei gestattet, hier eine kleine praktische Erfahrung mitzutheilen, deren Kenntniss vielleicht späteren Experimentatoren von Vortheil sein könnte. Zur Vermeidung der Retraction des Ureters, durch welche leicht Abknickung und Unwegsamkeit entsteht, ist es gut, die Uretercanüle anzuschlingen und die Schlinge an der Bauchhaut des Thieres zu fixiren.



gleichfalls in der erwähnten Arbeit findet. Hier sei zum Verständniss nur angeführt, dass es sich einfach um das Einfliessen des Blutes aus der Vene in eine besonders geformte Bürette handelt, und dass man die Zeit bestimmt, in der ein bestimmtes Volumen (5—10 ccm) Blut sich in die Bürette ergiesst.

In neuerlicher Narkose wurde also die linke, leichter zugängliche Niere von vorn her aufgesucht. Nachdem man etwas Fettgewebe vom Nierenhilus abpräparirt, tritt sofort die Nierenvene zutage. Von dieser wird nun, ohne dass dabei die tiefer gelegenen Nierennerven verletzt würden, ein genügendes Stück freigelegt, um eine mit dem Messapparat verbundene Venencanüle einführen zu können. Die hierbei erforderliche temporäre Abklemmung der Nierenvene — durch Armirung des zur Abklemmung dienenden Schiebers mit Kautschukstückchen wurde eine Verletzung der ungemein zartwandigen Vene vermieden, — nimmt kaum 1/2 Minute Zeit in Anspruch. Sofort nach der Einbindung der Canüle ist der Nierenkreislauf wieder hergestellt, da der ableitende Schenkel des Apparates bereits vorher mit dem proximalen Abschnitt einer beliebigen Körpervene, am bequemsten der linken Vena femoralis in leitende Verbindung gebracht ist, so dass nun das die Niere verlassende Blut auf dem Wege durch den Apparat in die Schenkelvene gelangt, dem Körper also wieder einverleibt wird. Mit Hülfe entsprechend eingeschalteter Klemmen kann man jederzeit diesen Rückfluss beliebig hemmen und das Nierenvenenblut in den Messapparat einströmen lassen, am besten in der Weise, dass ein Assistent den Verbindungsschlauch zwischen Nieren- und Schenkelvene mit einer Hand comprimirt, während er im selben Moment durch Oeffnen einer Klemme mittels der anderen Hand dem Nierenvenenblut den Weg in den Messapparat eröffnet. Nun zählt man die Anzahl Secunden, die verstreichen, bis die Blutsäule ein bestimmtes Niveau im Messapparat, z. B. 10 cm, erreicht hat. Ist die Ablesung beendet, so lässt man durch entsprechende Versetzung der Klemmen das Blut aus der Bürette in die ableitende Femoralvene zurücktreten, womit der frühere Kreislauf wieder hergestellt erscheint.

Zur Versuchstechnik wäre noch zu erwähnen, dass sämmtliche Eingriffe mittels Thermocauters vorgenommen wurden. Anders gelingt es kaum, der Blutungen am defibrinirten Thiere Herr zu werden. So aber konnten in gelungenen Versuchen oft stundenlang, bis schliesslich die infolge von Blutungen eintretende Blutdrucksenkung oder die Wirkung einer eingeführten Substanz dem Versuche ein Ende setzte, die Parallelbestimmungen des allgemeinen Blutdruckes und der Blut-



geschwindigkeit in der Niere vorgenommen und beide Factoren mit den Harnmengen in Beziehung gesetzt werden, die in den gleichen Beobachtungszeiträumen zutage traten.

Für den Harn der linken Niere, in deren Vene in allen Versuchen der Messapparat eingeschaltet war, bildete der von der rechten, normalen Niere gelieferte Harn das zuverlässige Vergleichsobject. Es stellte sich heraus, dass in gleichen Zeitabschnitten beiderseits annähernd gleiche Harnmengen producirt wurden, dass also die Leistungsfähigkeit der linken Niere durch die Einbindung des Apparates in ihre Vene keine Einbusse erlitten hatte. Bald arbeitete die unversehrte Niere stärker, bald die eingebundene. Der Harn beider Seiten war, wohl infolge des Defibrinirens, stets etwas eiweisshaltig, jedoch prägte sich insofern eine Verschiedenheit zwischen beiden Seiten aus, als der Eiweissgehalt links, auf der operirten Seite, stets deutlicher ausgesprochen war. Da aber bei den beabsichtigten Untersuchungen gerade die Menge und nicht die qualitative Beschaffenheit des Harnes in erster Linie in Betracht kam, so konnte die geschilderte Versuchsanordnung als vollkommen zweckentsprechend angesehen werden. — Wie gut übrigens die Niere den beschriebenen Eingriff vertrug, geht daraus hervor, dass man am Schlusse eines Versuches makroskopisch keine Unterschiede zwischen den beiden Nieren erkennen konnte. Die mikroskopische Untersuchung ergab bei der eingebundenen Niere ein etwas deutlicheres Hervortreten der Gefässchen der Marksubstanz bei vollkommener Intactheit des Epithels der Harnkanälchen. Die Kernfärbbarkeit war dieselbe wie bei der Vergleichsniere.

Die mitgetheilte Versuchsanordnung bietet die Möglichkeit dar, die Circulationsverhältnisse auf die mannigfachste Weise experimentell zu beeinflussen und die Wirkung dieser geänderten Blutverhältnisse auf die Harnsecretion zu studiren.

II. Blutdruck und Blutgeschwindigkeit.

War die Heidenhain'sche Anschauung richtig, dass die Harnmenge als Funktion nicht sowohl des Druckes, den das Blut in den Knäuelgefässen besitzt, als vielmehr seiner Geschwindigkeit zu betrachten sei, so musste eine Verlangsamung der Circulation nothwendig eine Verminderung der Harnmenge im Gefolge haben. Durch Anziehen einer Bunsen'schen Klemme, die an dem Kautschukschlauch zwischen der Nierenvenencanüle und dem Messapparat, also, wenn man so sagen darf, an der künstlichen Nierenvene, angebracht war, gelang es leicht, eine solche Circulationsverlangsamung beliebigen Grades zu erzielen.

Diese Verengerung der Nierenvene, also die Verlangsamung der Circulation, führte jedoch nicht zur Abnahme, sondern im Gegentheil, wie die im folgenden tabellarisch wiedergegebenen Versuche zeigen, zur Steigerung der Harnsecretion.

Noch deutlicher trat ein Effect im gleichen Sinne zutage, als die Nierenvenenklemme vollständig zugezogen, die Blutcirculation in der Niere also unterbrochen wurde.

Die während des Circulationsstillstandes secernirte Harnmenge betrug, immer eine fünf bis zehn Minuten lange Abklemmungsperiode in Vergleich gesetzt mit der unmittelbar vorausgehenden, gleich langen Normalzeit, in den einzelnen zehn Versuchen das $2^1/_2$- bis 50fache der Normalmenge. In zwei Versuchen, wo infolge der Tiefe des allgemeinen Blutdruckes weder die rechte, noch die linke Niere secernirte, begann, bei einem Carotisdruck von 36, resp. 64 mm Hg, nach der Venenabsperrung links sofort der Harn aus dem Ureter dieser Seite lebhaft abzutropfen, so dass innerhalb zehn Minuten 0,3, im zweiten Versuche sogar 1,1 g Harn gewonnen wurden. Lösen der Venenklemme war von Versiegen der Harnsecretion begleitet, neuerliche Abklemmung bewirkte neuerliche, wenn auch schwächere Secretion.

In einigen Versuchen wurde, um zu ermitteln, wie lange eine Niere mit abgeklemmter Vene secretionstüchtig bleibt, die Vene dauernd verschlossen gelassen. Es dauerte in drei Versuchen 1 Stunde, 1 Stunde 10 Minuten und $2^3/_4$ Stunden, bevor die Harnabsonderung zum Stillstand kam. Die in diesen Zeiträumen gelieferten Harnmengen betrugen das 4,5-, 2- und 4,8fache des gleichzeitigen anderseitigen Normalharnes.

Zum Beleg für das bisher Angeführte seien hier einige Versuchstabellen wiedergegeben, zunächst die Tabellen der drei letzterwähnten Versuche.

Versuch 1. Hund, 27 kg.

Zeit	Harnmenge in g l.	Harnmenge in g r.	V. ren. sin. Ausflusszeit von 10 ccm Blut in Sec.	Blutdruck Carotis mm Hg	Bemerkungen
2 h. 55 m. bis 3 h.	0,76	0,62	8	—	Normalwerthe
3 h. bis 3 h. 5 m.	0,80	0,56	7	112	Normalwerthe
3 h. 5 m. bis 10 m.	**1,80**	0,51	**60**	112	Partielle Abklemmung der l. Nierenvene.
3 h. 10 m. bis 15 m.	0,66	0,50	8	—	Circulation offen.

Versuch 1 (Fortsetzung).

Zeit	Harnmenge in g		V. ren. sin. Ausflusszeit von 10 ccm Blut in Sec.	Blutdruck Carotis mm Hg	Bemerkungen
	l.	r.			
3 h. 15 m. bis 20 m.	**2,04**	0,42	—	—	Totale Abklemmung.
3 h. 20 m. bis 25 m.	0,55	0,38	8	116	Circulation offen.
3 h. 25 m. bis 30 m.	**1,82**	0,44	—	118	Totale Abklemmung der l. Nierenvene durch 1 Stunde
3 h. 30 m. bis 35 m.	1,05	0,27	—	—	
3 h. 35 m. bis 40 m.	1,31	0,42	—	—	
3 h. 40 m. bis 45 m.	1,50	0,66	—	104	
3 h. 45 m. bis 50 m.	1,39	0,40	—	—	
3 h. 50 m. bis 55 m.	1,28	0,26	—	—	
3 h. 55 m. bis 4 h.	1,34	0,15	—	96	
4 h. bis 4 h. 5 m.	0,85	0,07	—	—	
4 h. 5 m. bis 10 m.	0,62	0,02	—	92	
4 h. 10 m. bis 15 m.	0,39	0,03	—	—	
4 h. 15 m. bis 20 m.	0,54	—	—	74	
4 h. 20 m. bis 25 m.	0,29	—	—	62	
					4 h. 30 m. Blutdruck sinkend. Thier getödtet.

Versuch 2. Hund, 8,8 kg.

Zeit	Harnmenge		Carotis-druck	Bemerkungen
	l.	r.	mm Hg	
12 h. bis 12 h. 10 m.	0,04	0,24	78	Normalwerthe
12 h. 10 m. bis 20 m.	0,43	0,25	82	Totale Abklemmung der linken Nierenvene durch 1 Stunde 10 Min.
12 h. 20 m. bis 30 m.	0,32	0,17	constant	
12 h. 30 m. bis 40 m.	—	0,15		
12 h. 40 m. bis 50 m.	0,16	0,05		
12 h. 50 m. bis 1 h.	0,10	0,03		
1 h. bis 1 h. 10 m.	0,08	0,02		
1 h. 10 m. bis 20 m.	0,05	—		
1 h. 20 m. bis 30 m.	—	0,05	88	Circulation offen.

Versuch 3. Hund, 12 kg.

Zeit	Harnmenge in g l.	Harnmenge in g r.	Ven. ren. sin Ausflusszeit von 10 ccm Blut in Sec.	Carotisdruck mm Hg	Bemerkungen
12 h. 50 m. bis 1 h.	0,62	0,84	7	124	Normalwerthe
1 h. bis 1 h. 10 m.	2,06	1,05	—	122	Totale Abklemmung der linken Nierenvene $2^3/_4$ Stunden
1 h. 10 m. bis 20 m.	1,52	1,00	—	—	
1 h. 20 m. bis 30 m.	1,48	0,52	—	—	
1 h. 30 m. bis 2 h. 45 m.	9,30	0,86	—	102	
2 h. 45 m. bis 3 h. 45 m.	1,93	—	—	92	

Versuch 4. Hund 5,5 kg.

Zeit	Harnmenge in g l.	Harnmenge in g r.	Ven. ren. sin Ausflusszeit von 10 ccm Blut in Sec.	Carotisdruck mm Hg	Bemerkungen
12 h. 5 m. bis 15 m.	0,02	0,20	16	106	Normalwerthe
12 h. 15 m. bis 25 m.	0,03	0,22	17	110	
12 h. 25 m. bis 35 m.	**1,50**	0,18	**142**	114	Partielle Abklemmung der linken Nierenvene.
12 h. 35 m. bis 45 m.	0,04	0,27	18	116	Circulation offen.
12 h. 45 m. bis 55 m.	**0,94**	0,24	**125**	—	Partielle Abklemmung.
12 h. 55 m. bis 1 h. 5 m.	0,44	0,22	—	118	Totale Abklemmung.
1 h. 5 m. bis 15 m.	0,43	0,20	—	—	
1 h. 15 m. bis 25 m.	0,21	0,12	—	—	
1 h. 25 m. bis 2 h. 45 m.	3,50	0,48	—	106	

Die Stauungsflüssigkeiten der Vers. 1, 3 und 4 wurden näher untersucht. Sie waren schwach röthlich gefärbt und enthielten, wie sich unter dem Mikroskope zeigte, rothe Blutkörperchen. Ihr Eiweissgehalt war stärker, als dem Blutgehalte allein entsprochen hätte. Um festzustellen, ob diese von den gestauten Nieren gelieferten Flüssigkeiten auch mit Recht als Harn zu betrachten sind, wurde ihr Gehalt an Harnstoff in Vergleich gebracht mit dem Harnstoffgehalt der in gleichen Zeiträumen auf der normalen Seite aufgefangenen Harne. In Versuch 4 wurde auch eine vergleichende Chlorbestimmung durchgeführt. Harnstoff wurde nach Mörner-Sjöqvist, Chlor durch Titration nach Volhard und Falck bestimmt.

Vers.-Nr.	Beobachtungszeit in Min.	l. (Stauung) Harnmenge in g	l. (Stauung) $\overset{+}{U}$ g	l. (Stauung) NaCl g	r. (normal) Harnmenge in g	r. (normal) $\overset{+}{U}$ g	r. (normal) NaCl g
1	60	12,38	0,020	—	2,72	0,012	—
3	165	16,29	0,049	—	3,43	0,060	—
4	130	7,02	0,021	0,126	1,44	0,023	0,146

Wie die Tabelle lehrt, liefert die Niere, deren Vene abgebunden ist, in jedem Versuche in gleichem Zeitabschnitt annähernd dieselbe Menge Harnstoff, in dem einen untersuchten Falle auch die gleiche Menge Chloride, wie die gesunde Niere. Es steht also nichts im Wege, das Stauungsproduct als Harn aufzufassen.

Dass die Niere durch eine Venenverschliessung von zehn Minuten Dauer keine gröbere anatomische Läsion erleidet, geht aus der Beobachtung hervor, dass kurze Zeit nach Freigabe der zehn Minuten lang unterbrochenen Circulation der Harn wieder normale Farbe bekommt, also keine Blutbeimengung mehr enthält. — Bleibt der Venenverschluss längere Zeit bestehen, so erweist sich die Niere bei der anatomischen Untersuchung stark dunkelblauroth hyperämisch und geschwollen, so dass sie an Gewicht, Länge, Breite und Dicke die normale Niere bedeutend übertrifft. Von grossem Interesse ist die Angabe von Buchwald und Litten[1]), dass, wenn am lebenden Thiere die Nierenvene selbst sechs Tage abgebunden bleibt, die Epithelien der Harnkanälchen bereits zerfallen sind, während die Glomeruli noch intact gefunden werden.

Nicht unerwähnt darf die Thatsache bleiben, dass in drei von dreizehn Abklemmungsversuchen das Resultat nicht in dem geschilderten Sinne ausgefallen ist. In einem dieser Versuche nahm die Secretionsintensität nach dem Venenverschluss zunächst ab, eine Stunde später aber prävalirte die linke (abgeklemmte) Niere über die rechte, und dieses Verhältniss blieb weitere zwei Stunden bestehen. Die rechte Niere stellte bei sinkendem Blutdruck ihre Thätigkeit früher ein, als die linke.

In einem zweiten Versuche ergaben sich zu den sonstigen Befunden völlig entgegengesetzte Secretionsverhältnisse, die Harnmenge nahm bei der venösen Stauung ab, ohne dass die Gründe für dieses Ausnahmsverhalten ersichtlich wurden. Zu völligem Versiegen der Harnabsonderung kam es allerdings auch in diesem Falle selbst nach einer Stunde nicht. — Ob eine abnormale venöse Abflussbahn, wie sie zuweilen beobachtet wird, die Wirkung der Absperrung der Vena renalis beeinträchtigt hatte, konnte, da die anatomische Untersuchung aus äusseren Gründen unterblieben ist, nicht festgestellt werden.

Im dritten Versuche endlich, wo die Harnmengen nach der Circulationsunterbrechung gleichfalls abnahmen, stellte sich heraus,

1) Litten, Ueber die Structurveränderungen der Niere nach Unterbindung ihrer Vene. Virch. Arch. Bd. LXVI, S. 145, 1876.

dass das Blut nicht vollständig defibrinirt worden war, es hatte seine Gerinnungsfähigkeit noch nicht ganz eingebüsst.

Dieser letzte Befund aber liefert den Schlüssel zum Verständniss des auffallenden Gegensatzes zwischen den Ergebnissen meiner Versuche über den Einfluss der Blutstauung auf die Harnbereitung und jenen der früheren Autoren. Heidenhain hebt hervor [1]), dass „nach Schliessung der Vene der Harn sofort fast vollständig und in kürzester Zeit wirklich vollständig“ versiege, und führt für diese Beobachtung eine Reihe von Gewährsmännern an. Später erzeugte noch J. Paneth [2]), der in Heidenhain's Laboratorium arbeitete, Stauung in den Nierenvenen dadurch, dass er die Vena cava inf. oberhalb der Einmündung der Nierenvenen durch eine Ligatur verengte, und fand als regelmässige Folge der Stauung eine Herabsetzung der Harnmenge.

Der Grund für das Nachlassen, resp. Aufhören der Harnausscheidung in diesen Versuchen scheint nun nicht, wie Heidenhain und seine Schüler argumentiren, in der Verminderung, bzw. Aufhebung der Stromgeschwindigkeit in den Glomerulusgefässen zu liegen. Denn wäre diese Annahme richtig, so hätten auch meine Versuche in gleichem Sinne ausfallen müssen. Vielmehr ist der Grund darin zu erblicken, dass, im Gegensatz zu anderen Gefässgebieten, im Capillarknäuel des Glomerulus venöse Stase alsbald das Blut zur Gerinnung bringt, wodurch die Glomerulusmembran ihre Durchgängigkeit verliert. Am defibrinirten Thiere bleibt diese Gerinnung aus, es kommt also die durch Verengerung oder Verschliessung der Nierenvene in den Knäueln erzeugte Drucksteigerung ungehindert zur Wirkung auf die Harnsecretion.

Thatsächlich fand ich die Niere eines nicht defibrinirten Hundes, nachdem die Nierenvene zwanzig Minuten lang abgeklemmt gewesen, mit Gerinnseln erfüllt. Bei dieser Gelegenheit konnte ich aber eine Beobachtung machen, die den früheren Untersuchern entgangen zu sein scheint, die aber gewiss hervorgehoben zu werden verdient. Der Harnabfluss aus dem Ureter kam durchaus nicht „sofort“ nach der Venenabklemmung zum Stillstand, sondern unmittelbar auf die Verschliessung folgte ein lebhaftes Abträufeln, und erst in der zweiten Beobachtungsperiode von zehn Minuten blieb die abgeflossene Harnmenge hinter dem Normalquantum zurück. Anfangs ist also auch hier, am nicht defibrinirten Thiere, die Wirksamkeit der localen Blutdruckerhöhung auf die Harnsecretion ganz deutlich ausgeprägt, nur

1) l. c. p. 325.

2) Paneth, Pflüger's Arch. Bd. XXXIX, S. 515, 1886.

die Nachhaltigkeit dieser Wirkung wird durch die alsbald eintretende Gerinnung vereitelt.

Ganz ähnlich sahen auch Hellin und Spiro[1]), die die Wirkung von Diureticis an künstlich, durch Nierengifte, geschädigten Nieren studirten, die Diurese dann stocken, wenn der Raum zwischen Glomerulusgefässen und Kapsel verkleinert war, sei es infolge der strotzenden Fülle der Glomerulusschlingen, sei es durch Exsudatmassen.

Wieso Munk und Senator (l. c.), die doch mit defibrinirtem Blute arbeiteten, an der ausgeschnittenen Niere bei venöser Stauung die Harnmenge absinken sahen, vermag ich nicht zu erklären.

Meine Befunde stehen in vollem Einklang mit den Untersuchungen G. Tammann's[2]), der auf Grund physikalisch-chemischer Ueberlegungen gleichfalls auf C. Ludwig's Standpunkt von der Glomerulusfiltration gelangt, und das Glomerulusfiltrat für nichts anderes, als für enteiweisstes Blutplasma erklärt. Er setzt die Gründe für die Sistirung der Harnabsonderung nach Abklemmung der Nierenvene, wie folgt, auseinander: „Wenn sich die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes verringert oder sogar auf Null gebracht wird, dann wird schon die Abpressung geringer Mengen von Glomerulusfiltrat genügen, um die Concentration des Plasmas der Wandschicht an den die Wand nicht durchdringenden Stoffen zu erhöhen. Hierdurch wird der osmotische Druck der Wandschichten schnell bis zum Blutdruck erhöht, infolgedessen tritt dann Sistirung der Filtration ein.“

Nach meinem oben erwähnten Versuchsergebniss ist ausser diesen Gründen noch das Moment der Gerinnung zur Erklärung der Filtrationsunterbrechung nach Venenverschluss heranzuziehen.

Der Verfasser fährt dann fort: „Die Sistirung der Filtration darf nur dann eintreten, wenn die Flüssigkeit, welche die Niere durchströmt, wenigstens einen Stoff in erheblicherer Menge enthält, der durch die Wände des Glomerulusknäuels nicht diffundiren kann. Enthält die Flüssigkeit dagegen keinen solchen Stoff, so wäre zu erwarten, dass nach Abklemmung der Vene die Filtration entsprechend der Drucksteigerung, welche nach Verschluss der Vene eintritt, beschleunigt wird.“ (l. c. p. 190.)

Thatsächlich sind diese Bedingungen in meinen Versuchen erfüllt. Jener Stoff, der in der Norm durch die Wände des Glomerulus-

1) Hellin und Spiro, Ueber Diurese I. Dies. Arch. Bd. XXXVIII, S. 378, 1897.

2) Tammann, Die Thätigkeit der Niere im Lichte der Theorie des osmotischen Druckes. Zeitschr. f. physikal. Chemie Bd. XX, S. 180, 1896.



knäuels nicht diffundiren kann, ist das Eiweiss. Von den Eiweisskörpern des Blutes fehlt in den Versuchen das Fibrinogen, für die übrigen Eiweisssubstanzen des Blutes aber, also hauptsächlich für das Albumin, hat, wie die Untersuchung des Stauungsharnes zeigt, das Glomerulusfilter seine Undurchlässigkeit eingebüsst.

Die von Tammann aufgestellte Forderung ist auch schon durch die auf seine Veranlassung von Kobert angestellten Versuche erfüllt worden. Ausgeschnittene Ochsennieren wurden mit 0,75 proc. Chlornatriumlösung unter verschiedenen Zusätzen (2 Proc. Rohrzucker, 0,2 Proc. Harnstoff, 1 Proc. und 3 Proc. Gummi arabicum) durchströmt. „Nach Abklemmung der Vene wuchs die Menge des Filtrats gewöhnlich ums Doppelte an, in einigen Fällen sogar ums Zehnfache, selten trat nach der Abklemmung keine deutliche Vermehrung der Filtratmenge ein. Niemals konnte aber nach Abklemmung der Vene eine deutliche Verminderung der Filtratmenge oder gar eine Sistirung der Filtration beobachtet werden.“ (l. c. p. 191.)

Zur Bestätigung, dass nicht die Blutgeschwindigkeit, sondern der Blutdruck den für die Harnsecretion maassgebenden Factor bildet, möge hier noch eine kleine Versuchsreihe Erwähnung finden. Setzt man den Blutdruck eines Thieres durch Chloroformirung herab, so sinkt die Harnabscheidung bedeutend, während die Nierencirculation nur eine geringe Verlangsamung erfährt. Im nachstehenden Versuche sinkt z. B. der Blutdruck auf etwa die Hälfte, die Harnmenge auf etwa 1/5 ihrer ursprünglichen Werthe. Dabei nimmt die Ausflusszeit von 10 ccm Blut aus der Nierenvene nur um wenige Secunden zu. —

Versuch 5. Hund, 5,8 kg.

Zeit	Harnmenge in g		Ven. ren. sin. Ausflusszeit von 10 ccm Blut in Sec.	Carotisdruck mm Hg	
	l.	r.			
$1^{20}-{}^{30}$	0,74	1,04	25	118	Normalzahlen
$1^{30}-{}^{40}$	0,67	0,92	26	112	
$1^{40}-{}^{50}$	0,12	0,20	30	68	Chloroformnarkose
$1^{50}-2$h	0,14	0,16	28	54	

Bei Blutdrucksenkung infolge von Blutentnahme fliesst allerdings, da eben weniger Blut im Körper vorhanden, wesentlich weniger Blut in der Zeiteinheit durch die Niere, als im Normalzustand, aber nichts nöthigt zu der Annahme, die dabei auftretende Harnverminderung auf die Circulationsverlangsamung zu beziehen.

Sie wird durch den Tiefstand des Blutdruckes hinlänglich erklärt. Als Beispiel diene der folgende Versuch:

Versuch 6. Hund, 8 kg.

Zeit	Harnmenge in g		Ven ren. sin. Ausflusszeit von 10 ccm Blut in Sec.	Carotisdruck mm Hg	
	l.	r.			
1^{50}—2 h	0,62	0,82	12	118	Normalwerthe
2 h—2^{10}	0,17	0,13	21	42	2 h: Entnahme von 50 ccm Blut aus der Carotis.

Durch die angeführten Thatsachen erscheint der Haupteinwurf, den Heidenhain gegen die Ludwig'sche Filtrationstheorie erhoben hat, seiner Stichhaltigkeit beraubt. Venöse Stauung bewirkt thatsächlich, indem sie den Druck in den Knäuelgefässen steigert, Zunahme der Harnmenge. Die Heidenhain'sche Theorie von der Wirksamkeit der Geschwindigkeit und nicht des Druckes im Glomeruluskreislauf wird somit hinfällig. Der zweite Theil der Heidenhain'schen Lehre, d. i. die von Bowman[1]) aufgestellte und von Heidenhain übernommene Eventualität, dass die durch den Glomerulus hindurchgetretene Flüssigkeit auf ihrem Wege durch die Harnkanälchen infolge secretorischer Thätigkeit der Epithelien Harnstoff und Salze aufnehme, bleibt durch die bisher angeführten Versuche unberührt.

III. Einwirkungen vom Nervensystem aus.

In den Versuchen, über welche bisher berichtet worden, wurde die Blutcirculation in der Niere beeinflusst durch Aenderungen des localen und des allgemeinen Blutdruckes. Jede Aenderung des allgemeinen Blutdruckes bewirkt bekanntlich eine Aenderung der aus der Vene eines Organes ausströmenden Blutmenge, vorausgesetzt, dass die Gefässe des betreffenden Organes nicht durch Vasomotorenwirkung am Zustandekommen der Blutdruckänderung betheiligt sind, also nicht activ ihr Lumen ändern. Denn durch die Wirkung der Gefässnerven kann die Gefässweite unabhängig vom Aortendruck, ja auch in einem der Aenderung des Aortendruckes entgegengesetzten Sinne Variationen erfahren, wie z. B. aus der Zunahme der Ausflussgeschwindigkeit aus den Mesenterialvenen bei Chloro-

1) Bowman, Philosoph. Transact. Bd. I, 1842.



formnarkose hervorgeht.[1]) In der künstlichen Erregung der Gefässnerven besteht also eine weitere Möglichkeit, auf die Kreislaufsverhältnisse verändernd einzuwirken.

Hauptgefässnerv der Nieren, wie der übrigen Abdominalorgane, ist bekanntlich der Splanchnicus major. Nach Eckhard[2]) soll die Durchtrennung dieses Nerven beim Hunde Polyurie bewirken. Es gelang mir in vier Versuchen nicht, diesen Befund zu bestätigen. Der Nerv der einen Seite wurde unmittelbar nach seinem Durchtritte durch das Zwerchfell durchschnitten. Die Durchschneidung bewirkte in allen Versuchen eine geringe Abnahme der Diurese.[3]) Der Blutdruck sank beträchtlich ab (z. B. von 140 auf 82 und von 104 auf 70 mm Hg), die Ausflussgeschwindigkeit aus der Nierenvene erfuhr eine im grossen ganzen der Blutdrucksenkung entsprechende Verlangsamung.

Ein Tonus des Splanchnicus für die Nierengefässe konnte also nicht nachgewiesen werden. Bestünde ein solcher, so müsste die Durchtrennung des Splanchnicus das Caliber der Nierenarterie erweitern, womit natürlich eine Steigerung der Ausflussgeschwindigkeit aus der Nierenvene verbunden wäre. Nach Hermann[4]) ist auch nach plethysmographischen Untersuchungen das Bestehen eines Tonus der im Splanchnicus verlaufenden Nierenfasern unwahrscheinlich. Immerhin kann die Existenz des Tonus nicht völlig ausgeschlossen werden, da die Möglichkeit besteht, dass die gefässerweiternde Wirkung der Durchtrennung durch die mit ihr verbundene Senkung des allgemeinen Blutdruckes, die in meinen Versuchen sehr bedeutend war, verdeckt wird. Ueber die Grösse der Blutdruckherabsetzung in den Versuchen Eckhard's stehen mir Angaben nicht zu Gebote; in einer aus jüngster Zeit stammenden experimentellen Untersuchung[5]) ist aber über einen Versuch berichtet, wo gleichfalls Splanchnicus-Durchschneidung verstärkte Diurese zur Folge hatte. In diesem Falle blieb der Blutdruck noch auf ansehnlicher Höhe: 98 mm Hg (vorher 130 mm). Zur Erklärung der Harnzunahme in diesen Versuchen bleibt thatsächlich nur die Annahme einer Erweiterung des arteriellen Strombettes infolge Nachlassens eines Tonus übrig. Hiermit harmoniren auch die Angaben

1) s. F. Pick (l. c.).

2) Eckhard, citirt bei Heidenhain a. a. O., S. 322.

3) Cajo Peyrani giebt an, dass Durchschneidung des Sympathicus Sinken der Harnmenge zur Folge habe. (Biol. Centralblatt, Bd. I, S. 599, 1881—82.)

4) L. Hermann, Lehrbuch der Physiologie, 9. Aufl., 1889, S. 156.

5) Carl v. Klecki, Ueber die Ausscheidung von Bacterien durch die Niere u. s. w. Dies. Arch. Bd. XXXIX, S. 173, 1897.



von Nékam[1]) über Zunahme der Harnmenge nach Nierennervendurchtrennung, verbunden mit Entkapselung der Niere.

Der correspondirende Versuch, Reizung des peripheren Splanchnicusstumpfes, wurde von mir nicht unternommen. Hingegen gelang es, die reinste vasoconstrictorische Wirkung auf einem anderen Wege zu erzielen: durch elektrische Reizung der Nebenniere.

Dass ein funktioneller Zusammenhang zwischen Nebenniere und Niere besteht, ist bereits von C. Jacobj[2]) ermittelt worden. Jacobj fand bei faradischer Reizung der Nebenniere Verminderung der Diurese der zugehörigen Niere und vermuthet bereits Vasoconstriction als Ursache dieser Erscheinung. Jacobj's Befund und Auffassung hat durch meine Versuche vollkommene Bestätigung erfahren: Die verminderte Diurese hat ihren Grund in einer ausserordentlichen Verlangsamung, ja fast Hemmung der Circulation, die offenbar nur durch vasomotorische Verengerung der Nierenarterie bedingt sein kann. In einem Versuche war diese gefässverengernde Wirkung der Reizung, allerdings bei sehr starken Strömen, so bedeutend, dass die Circulation thatsächlich Minuten lang vollkommen stockte. — Die Circulationsverlangsamung, bzw. -hemmung kommt zustande, obzwar gleichzeitig durch die Reizung der allgemeine Blutdruck in die Höhe geht. Diese Erhöhung ist eben nicht stark genug, um den Gefässkrampf in der Niere zu überwinden. —

Auf den ersten Blick mag es scheinen, als stehe der Befund, dass bei Nebennierenreizung Circulationsverlangsamung verbunden ist mit Secretionsbeschränkung, in Widerspruch mit den Ausführungen des vorigen Abschnittes, wo auf Grund der Abklemmungsversuche die Bedeutung der Strömungsgeschwindigkeit in Abrede gestellt werden musste. Thatsächlich ist die Analogie zwischen einem Versuche mit partieller Abklemmung der Nierenvene und einer Nebennierenreizung dem Anscheine nach sehr gross: In beiden Fällen fliesst in der Zeiteinheit ungemein viel weniger Blut durch die Nierenvene, als in der Norm. Und doch ist im ersten Falle die Harnmenge vermehrt, im zweiten vermindert. — Dieser Unterschied ist aber darin begründet, dass infolge der Venenabklemmung der Druck in den Glomerulusgefässen local in die Höhe getrieben, die arterielle Blutzufuhr aber ungehindert geblieben ist, während bei der Nebennierenreizung infolge der Contraction der Nierengefässe trotz der Steigerung des allgemeinen Blutdruckes der Zustrom fast aufhört, die vis a tergo also

1) Nékam, in S. Stricker's Fragmenten aus dem Gebiete der exper. Pathol. Wien 1894. Deuticke.

2) Jakobj, Dies. Arch. Bd. XXIX, S. 196, 1892.



fehlt. — So geht gerade aus der Gegenüberstellung dieser beiden Versuchsarten die überlegene Bedeutung des localen Druckmomentes für die Harnabsonderung hervor.

Dass aber die durch die Nebennierenreizung hervorgerufene mangelhafte Blutversorgung der Niere auf die Harnabscheidung ungünstig einwirkt, ist ein Hinweis darauf, dass, wie schon vielfach angenommen worden ist, und worauf auch die später mitzutheilenden Versuche über die Wirkungsweise der Diuretica hindeuten werden, neben dem Blutdruck noch die Menge von harnfähigen Substanzen, die der Niere zur Verfügung stehen, auf die Harnbereitung von Einfluss ist. An solchen aber muss es bei so ausserordentlich eingeschränkter Blutzufuhr der Niere bald mangeln. —

Der negative Ausfall eines Nebennierenreizungs-Versuches, bei welchem im Versuchsprotokoll bemerkt ist, dass die zur Reizung verwendeten Elektroden „tangential und nicht, wie sonst, quer“ in der Nebenniere sassen, hat durch die jüngst bekanntgegebenen Untersuchungen von A. Kohn[1]) eine interessante Beleuchtung erhalten. Kohn hat die Sympathicus-Natur der Marksubstanz der Nebenniere zur Gewissheit gemacht. Im Zusammenhalt mit dieser Erkenntniss hat die Möglichkeit, durch Reizung der Nebenniere eine Vasoconstriction zu erzielen, nichts Ueberraschendes mehr. Thatsächlich scheint nur die Reizung der Marksubstanz in dieser Weise wirksam zu sein, worauf schon der eben erwähnte negativ verlaufene Versuch hindeutet, bei welchem die Elektroden nur die Rinde durchstochen hatten.

Um zu untersuchen, ob die Nebenniere auf die Gefässe der Niere ihrer Seite einen Tonus ausübt, wurde in einem Versuche die Exstirpation der linken Nebenniere vorgenommen. — Circulation und Secretion der Niere erfuhren dadurch keinen nachweisbaren Einfluss. Als hierauf eine Kochsalzlösung infundirt wurde, betheiligte sich die linke Niere in gleichem Ausmasse an der Diurese, wie die normale rechte. — Das Vorhandensein eines Tonus der Nebenniere ist also nicht erweislich. —

In einer weiteren Reihe von Versuchen wurde die Möglichkeit geprüft, die Nebenniere pharmakologisch zu beeinflussen. Thatsächlich ist es gelungen, die Wirksamkeit des Atropins auf die Nebenniere nachzuweisen. Flösst man dem Versuchsthiere, nachdem eine probeweise vorgenommene Faradisation der Nebenniere den regelmässigen Erfolg: Verlangsamung der Nierencirculation und Herabsetzung der

1) Kohn, Ueber die Nebenniere, Prager med. Wochenschrift 1898, Nr. 17, S. 193.



Diurese, ferner Steigerung des Aortendruckes nachgewiesen, intravenös mehrere ccm 1—5 proc. Atropinlösung ein, und reizt nun von neuem mit gleicher oder noch grösserer Stromstärke, so erweist sich die Reizung der Nebenniere als völlig unwirksam. Nierencirculation und -secretion, sowie der Blutdruck werden nun von der Reizung nicht im mindesten mehr berührt. — Gelingt es, den Versuch genügend lange auszudehnen (ein bis zwei Stunden), so kann man, offenbar in dem Maasse, als das Atropin ausgeschieden wird, ein allmähliges Abklingen der Atropinwirkung constatiren. Ganz allmählig stellt sich nämlich die Wirksamkeit der Nebennierenreizung wieder ein. Das Atropin lähmt also, ähnlich wie es die Nervenelemente z. B. des Darmes lähmt, so auch die sympathischen Elemente der Nebenniere. — Der Versuch einer genaueren Localisation dieser Giftwirkung lag nicht im Plane meiner Untersuchungen.

Die Erwartung, dass der Antagonist des Atropins, das Muscarin, die Nebenniere erregen würde, hat sich nicht erfüllt.[1]) Das Muscarin hätte die Reizschwelle für die Nebenniere erniedrigen müssen, ebenso wie sie durch Atropin erhöht wird. Dies war jedoch nicht der Fall. In der Erregbarkeit der Nebenniere konnte keine Aenderung wahrgenommen werden.

Unwirksam auf die Nebenniere erwies sich auch in einem Versuche die Injection einer Nicotinlösung (0,1 proc. Lösung von Nicotin. tartar. intravenös injicirt bis zum Eintritte des Todes des Versuchsthieres). Die Angabe von Langley und Dickinson[2]) dass das Nicotin die sympathischen Ganglien lähme, hatte zu diesem Versuche den Anlass gebildet.

Es erübrigt noch, über die Technik der Nebennierenversuche das nöthige zu berichten und einige Versuchsprotokolle beizubringen. Die zur Reizung der Nebenniere benutzten Elektroden ähnelten den von Jacobj (l. c.) angegebenen. Sie bestanden aus zwei durch Kautschukschläuche isolierten und durch Bindfaden parallel aneinander gebundenen, etwa 20 cm langen Kupferdrähten. An die Kupferdrähte waren kurze Platindrähte angeschmolzen. Diese hatten ein Gewinde, auf welches je eine Hartgummikappe mit entsprechender Bohrung passte. Nachdem die spitzen Drahtenden unter Chloroformnarkose des Versuchs-Thieres quer durch die Nebenniere durchgestossen waren, wurden die Kappen aufgeschraubt, wodurch die Elektroden an Ort und Stelle fixirt waren. Das freie Ende der Elektroden ragte aus der Bauchhöhle heraus, die nun geschlossen werden konnte. So war es möglich, jederzeit von aussen her,

1) Die Wirksamkeit der in mehreren Versuchen intravenös beigebrachten, aus Fliegenschwämmen frich bereiteten Muscarinlösung war am Froschherzen erprobt.

2) Langley und Dickinson, Proedings of the Roy. Soc. of London, Bd. XLII, 1889.



ohne neuerlichen operativen Eingriff, die Faradisation der Nebenniere vorzunehmen. Dazu diente ein Chromsäure-Tauchelement. Zur Erzielung von Reizerfolgen waren hohe Stromstärken erforderlich. Erst von R-A. 8 angefangen traten die oben geschilderten Reizwirkungen auf.

Die Einschaltung der linken Nierenvene in den Blutgeschwindigkeits-Messapparat geschah ganz wie bei den früheren Versuchen. Sie war bereits vor dem Einstechen der Elektroden in die linke Nebenniere beendet.

In einigen Versuchen musste, wenn infolge Tiefstands des Blutdruckes spontan keine Harnsecretion erfolgte, durch continuirliche Infusion von Kochsalzlösung die Diurese in Gang gebracht werden.

Von den einschlägigen Versuchen seien nachstehend zwei in extenso wiedergegeben:

Versuch 7. Hund, 8,2 kg.

Zeit	Harnmenge in g		Ven. ren. sin. Ausflusszeit von 10 ccm Blut in Sec.	Carotisdruck mm Hg	
	l.	r.			
	—	—	—	—	1. I. Chloroformnarkose: Einführung der Ureterencanülen
8h—12^{20}	—	—	—	—	2. Defibrinirung 3. II. Chloroformnarkose: Einbindung der l. Nierenvene in den Messapparat und Einstechen der Elektroden in die l. Nebenniere.
12^{20}—2^{20}	—	—	—	—	(Contin. Infusion 5 proc. Kochsalzlösung in die V. jug. 250 ccm d. i. ca. 1 ccm p. Min.)
12^{30}—^{35}	0,26	0,28	10	82	
12^{35}—^{40}	0,36	0,40	10	84	
12^{40}—^{45}	**0,09**	0,37	**126**	**100**	Nebennierenreizung RA 7
12^{45}—^{50}	0,13	0,47	9	90	
12^{50}—^{55}	**0,04**	0,40	**268**	**122**	Reizung RA Θ.
12^{55}—1h	0,12	0,55	10	98	
1 h—1^{5}	0,40	0,32	9	94	
1^{5}—^{10}	—	0,39	12	88	
1^{10}—^{15}	0,37	0,34	14	84	Reizung RA 40 und RA 30.
1^{15}	—	—	—	—	Intrav. Inj. 1,5 ccm 1 proc. Lösung von **Atropinum sulf.** = 0,015 g.
1^{15}—^{20}	**0,08**	0,46	**98**	**102**	Reizung RA 7 und RA Θ.
1^{20}—^{25}	0,22	0,30	12	90	
1^{25}	—	—	—	—	**Atropin. sulf.** 2,5 ccm = 0,025 g
1^{25}—^{30}	**0,28**	0,45	**12**	**88**	Reizung RA Θ (bereits durch das Atropin unwirksam!)
1^{30}—^{35}	0,26	0,38	14	84	

Versuch 7. (Fortsetzung.)

Zeit	Harnmenge in g		Ven. ren. sin. Ausflusszeit von 10 ccm Blut in Sek.	Carotisdruck mm Hg	
	l.	r			
1^{35-40}	0,21	0,40	14	90	Reizung RA θ.
1^{40-45}	0,28	0,41	13	86	
1^{45-50}	—	—	—	—	
1^{50-55}	—	—	—	—	
1^{55}—2 h	—	—	—	—	
2 h—2^{5}	**0,10**	0,32	**25**	**94**	Reizung RA θ (beginnt wieder zu wirken!)
2^{5-10}	0,18	0,28	14	84	
2^{10-15}	**0,08**	0,26	**34**	**92**	Reizung RA θ.
2^{15-20}	0,15	0,22	16	82	2^{20} Versuch abgebrochen.

Versuch 8. Hund, 9 kg.

Zeit	Harnmenge in g		Ven. ren. sin. Ausflusszeit von 10 ccm Blut in Sec.	Carotisdruck mm Hg	
	l.	r.			
8^{15}—11^{55}	—	—	—	—	Versuchstechnik wie im vorigen Versuche.
11^{55}—12^{5}	0,21	0,24	7	148	
12^{5-15}	0,27	0,25	7	160	
12^{15-25}	0,18	0,32	9—12	162—172	Nebennierenreizung RA 20—10 (fast unwirksam.)
12^{25-35}	**0,08**	0,22	**58**	**188**	Reizung RA 4.
12^{35-45}	0,12	0,30	14	170	
12^{45} ff.	—	—	—	—	Wiederholte intraven. Inj. von Muscarinlösung.
12^{45-55}	0,14	0,24	16	166	Reizung RA 20—10 (nach wie vor so gut wie unwirksam.)
12^{55}—1^{5}	**0,04**	0,16	**78**	**184**	Reizung RA θ.
1^{5} ff.	—	—	—	—	Intrav. 2 ccm 5 proc. Lsg. von **Atropin. sulf.** = 0,1 g [1]).
1^{10-20}	**0,10**	0,18	**18**	**152**	Reizung RA θ (durch die Atropininjection unwirksam.) 1^{20} Versuch abgebrochen.

1) Anmerkg. Eine Einschränkung der Diurese durch Atropin, wie sie von Thompson (Arch. f. Physiol. 1894, S. 117) und in Versuchen am Kaninchen von Walti (Dies. Arch. Bd. XXXVI, S. 411, 1895) beobachtet worden ist, trat in keinem meiner Versuche ein, selbst nicht bei der grossen Dosis von 0,28 g Atrop. sulf.

Die wichtigsten der in diesem Abschnitte berichteten Thatsachen lassen sich, wie folgt, zusammenfassen: Starke faradische Reizung der Nebenniere bewirkt Verlangsamung der Nierencirculation, wobei die Diurese herabgeht. Diese Wirksamkeit scheint auf die Marksubstanz der Nebenniere beschränkt zu sein. Sie wird durch Atropin aufgehoben. Hiermit erscheint zum erstenmal eine pharmakologische Einwirkung auf die Nebenniere ermittelt.

IV. Diuretica.

Die mit den einzelnen Gruppen von Diureticis vorgenommenen Versuche hatten die für die meisten Diuretica noch strittige Frage zum Gegenstande, ob bei ihrer Wirkung eine Kreislaufsänderung in der Niere mit im Spiele ist, oder ob ihre harntreibende Wirkung ohne Betheiligung der Nierencirculation zustandekommt.

a) Salze und Harnstoff.

Landergren und Tigerstedt[1]) kommen bei ihren Studien über die Blutzufuhr zur Niere zu folgender Anschauung: Die Transfusion von Diureticis (d. i. aus der Gruppe der Salze 3 proc. Natriumnitrat- und 0·6 proc. Natriumchloridlösung) erzeuge eine beträchtlich vermehrte Blutzufuhr zur Niere, welche weder durch die grössere Blutmenge des Körpers, noch durch Schwankungen des Aortendruckes, sondern durch die specifische Wirkung dieser Stoffe auf die Nierengefässe bedingt sei. — Gegen die Versuchseinrichtung, auf Grund deren dieses Ergebniss gewonnen worden ist, müssen aber gewichtige Einwände erhoben werden.

Vor allem haben die Verfasser verabsäumt, sich davon zu vergewissern, ob durch die Einführung der genannten Lösungen die Blutströmungsgeschwindigkeit nicht auch in anderen Gefässgebieten gesteigert wird, als ausschliesslich in dem der Niere. Denn nur, wenn dies nicht der Fall wäre, könnte von einer specifisch vermehrten Blutzufuhr zur Niere die Rede sein.

Ueberdies haben die Verfasser bei Verwendung von 0,6 proc. Kochsalzlösung die gleichen Circulationsänderungen auftreten gesehen, wie nach der Injection 3 proc. Salzlösungen, eine Beobachtung, die Bedenken erregen muss, ob die Circulationsänderungen auch wirklich der harntreibenden Eigenschaft der injicirten Lösungen zuzuschreiben, oder nicht vielmehr als der einfache Ausdruck der Vermehrung zu betrachten sind, den die Flüssigkeitsmenge im Gefässsystem durch

1) Landergren u. Tigerstedt, Studien über die Blutvertheilung im Thierkörper. Skand. Arch. f. Physiol. Bd. IV, S. 241, 1893.



die Injectionen erfahren hat. Denn eine 0,6 proc. Kochsalzlösung kann nicht als wahres Diureticum angesehen werden.

Ferner muss die Einbindung der Stromuhr in die Nierenarterie durch die mit der Operation nothwendig verbundene zeitweilige Absperrung der Arterie eine empfindliche Schädigung der Niere gesetzt haben. Weisen doch die Verfasser selbst an einer Stelle ihrer Abhandlung auf die ausserordentliche Empfindlichkeit der Niere hin, auch schon gegen eine kurze, nur 1/2 Min. dauernde Unterbrechung der Blutzufuhr. Eine solche Schädigung der Niere scheint auch thatsächlich in den Versuchen der Verfasser vorhanden gewesen zu sein. Denn, wie die Verfasser sagen, begegneten sie in der ganzen Untersuchungsreihe nur ein einziges Mal einer, noch dazu ausserordentlich geringen Harnabsonderung. Eine Studie über die Wirkungsweise von Diureticis, bei welcher keine Harnsecretion zur Beobachtung kommt, dürfte aber kaum als stichhaltig zu betrachten sein.

Somit konnte die Frage nach der Betheiligung der Nierencirculation am Zustandekommen der Salzdiurese durch diese Untersuchungen noch nicht als gelöst gelten. Vielmehr schienen neue Versuche angezeigt.

Die Versuchsanordnung, deren ich mich bediente, war die bereits eingangs geschilderte. Nur wurde in dieser Versuchsreihe, um den Einfluss der Infusion der Salzlösungen auch auf ein peripheres Gefässgebiet studiren zu können, ausser der Nierenvene auch noch eine Körpervene, u. z. die linke Vena femoralis mit dem Blutgeschwindigkeits-Messapparat in Verbindung gebracht. — In Verwendung kamen Lösungen von Kochsalz und Natronsalpeter in der Concentration von 5 Proc., die von v. Limbeck[1]) als die günstigste für die Erzeugung von Diurese bezeichnet wird; ferner Harnstofflösungen von 5—20 Proc., sämmtliche Lösungen auf Körpertemperatur vorgewärmt. —

Von entscheidender Bedeutung für die fragliche Theilnahme der Circulation am Zustandekommen der Diurese erwies sich, wie die folgenden Versuchstabellen zeigen werden, die Schnelligkeit, mit der die Salzlösungen beigebracht werden. Gelangen in einem kurzen Zeitraume, innerhalb weniger Minuten, so beträchtliche Flüssigkeitsmengen in's Blut, wie sie z. B. von Landergren und Tigerstedt verwendet worden sind (wiederholte Injectionen von 30 ccm Salzlösung), so erfolgt, da sich der Gefässbaum der Zunahme seines Inhaltes nicht so rasch regulirend anpassen kann, eine allgemeine Blutdruck-

1) v. Limbeck, Ueber die diuretische Wirkung der Salze. Dies. Arch. Bd. XXV. S. 69. 1889.

steigerung. Der erhöhte Blutdruck treibt nun naturgemäss das Blut rascher durch die Gefässe der Niere, aber nicht etwa bloss durch die Gefässe der Niere allein, sondern in jedem beliebigen anderen Gebiete, z. B. im Schenkel, nimmt die Strömungsgeschwindigkeit in gleichem Maasse zu, wie in der Niere. —

Dass übrigens die Aenderung der Circulationsverhältnisse nicht allein für die Entstehung der Diurese maassgebend ist, sondern der Salzgehalt der Lösung entscheidet, geht aus folgendem Versuche hervor.

Versuch 9. Ein Hund von 8 kg bekam innerhalb 5 Minuten a) 50 ccm 0,6 proc. Kochsalzlösung in die Jugularvene eingegossen. Der Carotisdruck stieg von 94 auf 110 mm Hg, die Ausflussgeschwindigkeit der linken Nierenvene nahm zu: von 26 auf 17 Sec. für 10 ccm Blut. Dabei secernirte die linke Niere 0,40 g Harn in 10 Min. gegen 0,36 g in der vorausgehenden Normalperiode. Von einer Steigerung der Diurese kann also nicht die Rede sein. Nach 20 Min. waren die Circulationsverhältnisse wieder wie eingangs des Versuches. Jetzt wurden, wieder innerhalb 5 Min., b) 50 ccm Kochsalzlösung von 5 Proc. infundirt. Diese diuretische Lösung bewirkte eine Harnausscheidung von 1,86 g in 10 Min. bei einem Blutdruck von 114 mm Hg und einer Nierenvenencirculation von 14 Sec. per 10 ccm Blut.

Während also in dem angeführten Versuche Druck- und Circulationswerthe nach Infusion der 5 proc. Kochsalzlösung fast vollständig mit den durch die 0,6 proc. Lösung erzielten übereinstimmen, sondert die Niere unter dem Einflusse der 5 proc. Kochsalzlösung fast fünfmal soviel Harn ab, als nach der Injection physiologischer Kochsalzlösung.

Richtet man nun vollends den Versuch so ein, dass die Salzlösung ganz allmählig in's Blut gelangt, etwa je 0,8—2,5 ccm in einer Minute, so gelingt es, während bereits in den ersten zehn Minuten deutliche Diurese auftritt, die Blutdrucksteigerung ganz oder fast ganz zu vermeiden. In einer grossen Zahl solcher Versuche blieb der Blutdruck während des continuirlichen Einsickerns der Salzlösung in die Vena jugularis auf gleicher Höhe oder nahm nur um wenige (8—10) mm Hg zu, eine Zunahme, die erfahrungsgemäss kaum hinreicht, eine Diurese anzuregen, geschweige denn zur Production so beträchtlicher Harnmengen zu führen, wie sie in diesen Salzversuchen beobachtet worden sind.

Am wichtigsten ist aber die Thatsache, dass, ebensowenig wie das Blut der Vena femoralis eine Beschleunigung erfuhr, auch die Ausflussgeschwindigkeit aus der Nierenvene in all diesen Versuchen unbeeinflusst geblieben ist.

Genau ebenso liegen die Verhältnisse bei der Einführung von Harnstofflösungen.

Da die Versuche alle ohne Ausnahme in gleichem Sinne ausgefallen sind, so sei, um Wiederholungen zu vermeiden, nur je ein Beispiel aus jeder der beiden Versuchsgruppen hier angeführt.

I. Rasche Injection der Salzlösung.

Versuch 10. Hund, 10 kg.

Zeit	Harnmenge in g		Ausflusszeit von 10 ccm Blut in Sec.		Carotisdruck mm Hg	
	l.	r.	V. ren. sin.	V. fem. sin.		
3^{20}—^{30}	0,22	0,34	12	13	94	Normalwerthe
3^{30}—^{40}	0,18	0,26	13	13	92	
3^{40}—^{45}	—	—	—	—	—	50 ccm 5 proc. Kochsalzlösung in die ven. jug.
3^{45}—^{55}	2,15	1,84	6	9	120	
3^{55}—4^{5}	0,62	1,07	7	9	114	
4^{5}—^{15}	0,30	0,36	15	14	100	

II. Allmähliche Injection der Salzlösung.

Versuch 11. Hund, 8,9 kg.

Zeit	Harnmenge in g		Ausflusszeit von 10 ccm Blut in Sec.		Carotisdruck mm Hg	
	l.	r.	V. ren. sin.	v. fem. sin.		
12^{5}—^{15}	0,03	0,05	9	17	98	Normalwerthe
12^{15}—^{25}	0,37	0,42	8	15	106	12^{15}—^{45} Continuirliche intravenöse Infusion von 50 ccm 5 proc. Kochsalzlösung.
12^{25}—^{35}	0,50	0,46	9	18	104	
12^{35}—^{45}	0,39	0,58	10	16	108	

Es gelingt also, eine kräftige Diurese durch Salzlösungen zu erzielen, ohne dass dabei der allgemeine Blutdruck oder die Blutversorgung der Niere eine Aenderung erfahren.

Zu einer übereinstimmenden Beobachtung ist übrigens auch Munk (l. c.) bei den Versuchen an der überlebenden Niere gekommen. Dort wird sogar über Salzversuche berichtet, in welchen die Flüssigkeitsabscheidung aus der Niere zunahm, während die Blutgeschwindigkeit unter die vorher beobachtete Grösse herabgesunken war. Hingegen hat Abeles,[1] gleichfalls an der ausgeschnittenen Niere, bei Zusatz von Harnstoff zum Durchströmungsblute, die Blutgeschwindigkeit wachsen gesehen. Für die Unabhängigkeit der Diurese

1) Abeles, Ueber Secretion aus der überlebenden durchbluteten Niere. Monatsh. f. Ch. Bd. IV, S. 325, 1883.

von der Höhe des Blutdruckes sprechen auch die Salzversuche von Münzer[1]) am lebenden Kaninchen.

b) Gruppe des Coffeïns.

Dass die Coffeïndiurese unabhängig von einer Steigerung des Blutdruckes zustandekommt, ist als feststehende Thatsache zu betrachten.[2]) Aber die Circulationsverhältnisse in der Niere während der Coffeïnwirkung einmal direct zu beobachten, schien immerhin wünschenswerth. — Da es, wie v. Schroeder[3]) gezeigt hat, an Hunden nicht gelingt, durch Coffeïn eine nennenswerthe Vermehrung der Harnsecretion zu erzielen, so ergab sich die Nothwendigkeit, zu dieser Versuchsreihe Kaninchen zu verwenden.

Die Anwendung der complicirten Versuchstechnik am Kaninchen bereitete grosse Schwierigkeiten, und erst nach einer ganzen Reihe gescheiterter Versuche gelang es, zwei glatt verlaufene Versuche zu erhalten.

Die nothwendige Ungerinnbarkeit des Blutes konnte nicht durch Defibriniren erzielt werden. Denn schon nach Einfliessen weniger Tropfen des defibrinirten Blutes in eine Vene treten Zuckungen auf, es folgen einige tiefe Inspirationen, und das Herz steht still. Im Herzen finden sich grosse Blutgerinnsel. — Hingegen führte intravenöse Injection von Blutegelextract die erwünschte Ungerinnbarkeit des Blutes herbei. —

Im übrigen glich die Versuchsanordnung der bei den Versuchen am Hunde in Anwendung gekommenen. Nur war der verwendete Blutausströmungs-Messapparat, den Dimensionen der Versuchsthiere entsprechend, kleiner.

Die letzten zwei bis drei Tage vor dem Versuche wurden die Kaninchen mit frischer Rübe gefüttert. Bei so vorbereiteten Thieren entfaltet, wie v. Sobieranski[4]) nachgewiesen hat, das Coffeïn eine kräftigere diuretische Wirkung, als bei Thieren mit Trockenfütterung.

Hier die beiden Versuchsprotokolle:

Versuch 12, Kaninchen, 3050 g.

Zeit	Harnmenge in g		Ven. ren. sin. Ausflusszeit von 5 ccm Blut in Sec.	Carotisdruck mm Hg	
	l.	r.			
10^{50}—11h	0,02	0,10	22	82	Normalwerthe
11h—11^{10}	0,02	0,12	21	80	
11^{10}—^{20}	—	—	—	—	Intrav. Inj. 15 ccm Coff. natr.-benz., 1 proc. Lsg. = 0,15 g
11^{10}—^{20}	0,82	1,76	22	84	
11^{20}—^{30}	2,45	3,60	25	80	

1) Münzer, Die Allgemeinwirkung der Salze. Dies. Arch. Bd. XLI, S. 74, 1898.
2) s. O. Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre. 3. Aufl., S. 56, 1895.
3) v. Schroeder, Ueber die diuretische Wirkung des Coffeïns u. s. w. Dies. Ach. Bd. XXII, S. 39, 1887 und Bd. XXIV, S. 85, 1888.
4) v. Sobieranski, Ueber die Nierenfunction u. s. w. Dies. Arch. Bd. XXXV, S. 144, 1895.

Versuch 13. Kaninchen, 2250 g.

Zeit	Harnmenge in g		Ven. ren. sin. Ausflusszeit von 5 ccm Blut in Sec.	Carotisdruck mm Hg	
	l.	r.			
12^{50}—1h	0,84	1,48	28	—	Normalwerthe
1h—1^{10}	1,12	1,54	32	92	
1^{10}—^{15}	—	—	—	—	Intrav. Inj. 10 ccm Coff. natr.-benz. 1 proc. Lsg. = 0,10 g
1^{10}—^{20}	1,26	1,80	50	90	
1^{20}—^{30}	1,48	—	56	94	

Die beiden Versuche sind für die Art der Wirkung des Coffeïns, sowie für den Mechanismus der Harnbereitung überhaupt, sehr bezeichnend. v. Schroeder hat (l. c.) auf die Inconstanz der diuretischen Wirksamkeit des Coffeïns hingewiesen und dieselbe zurückgeführt auf den bei verschiedenen Thierindividuen verschiedenen Grad der Erregbarkeit der Gefässnervencentren. Trete infolge der tetanisirenden Wirkung des Coffeïns eine Verengerung der Gefässe aller Gebiete, also auch der Nierengefässe, ein, so werde nur wenig oder gar nicht mehr Harn abgesondert.

Ein solcher Fall ist in obigem Versuch 13 gegeben. Die Nierengefässe müssen verengert sein, denn das Blut fliesst, bei unverändertem Aortendruck, langsamer durch die Nierenvene. Gleichwohl sind die Harnmengen gegen die Norm etwas, wenn auch nur um ein geringes, vermehrt. Aus diesem Befunde geht von neuem hervor, dass die Circulationsgeschwindigkeit in der Niere für die Harnbereitung nicht von ausschlaggebender Bedeutung ist.

In Versuch 12 hingegen ist die vasoconstrictorische Wirkung des Coffeïns nicht aufgetreten. Hier bleibt die Nierencirculation, ebenso wie auch der Blutdruck, unbeeinflusst zu einer Zeit, wo eine sehr bedeutende Harnflut entwickelt ist. Daraus geht hervor, dass das Coffeïn die Diurese unabhängig von der Blutcirculation erzeugt.

Einige mit Theobromin angestellte Versuche haben zu dem gleichen Ergebnisse geführt: Diurese bei unveränderten Circulationsverhältnissen. — In Verwendung kam das Theobromin in Form des Theobromin. natr.-salicyl. (= Diuretin). Veranlasst durch die An-

gabe von **Rost**,[1]) dass das Theobromin, im Gegensatze zum Coffeïn, auch am Hunde diuretisch wirke, benutzte ich zu diesen Versuchen wieder Hunde. Aber das Diuretin erwies sich doch als ein für den Hund recht unzuverlässiges Diureticum. Von fünf Versuchen lieferte nur einer ein positives Ergebniss, und auch in diesem Falle war die Diurese nur unbeträchtlich. Ueber den Verlauf dieses Versuches giebt die folgende tabellarische Uebersicht Aufschluss, aus welcher auch, wie bereits oben betont, die Constanz von Blutdruck und Nierencirculation ersichtlich ist.

Versuch 14. Hund, 6,5 kg

Zeit	Harnmenge in g		Ausflusszeit von 10 ccm Blut aus der V. ren. sin. in Sec.	Carotisdruck mm Hg	
	l.	r.			
12^{10}—^{20}	0,07	0,15	23	130	Normalwerthe
12^{20}—^{30}	—	—	—	—	Intravenös 10 ccm 5 proc. Diuretinlösung = 0,5 g.
12^{30}—^{40}	0,31	0,31	22	132	
12^{40}—^{50}	0,35	0,46	24	130	

c) Kalomel.

Die Erfahrungen, die ich über die Kalomeldiurese sammeln konnte, entstammen den beiden folgenden Versuchen, bei welchen der Kalomel gelöst in Thiosulfat, wie in den Versuchen von W. Cohnstein,[2]) zur Verwendung kam.

Versuch 15. Hund, 14 kg

Zeit	Harnmenge in g		Ven. ren. sin. Ausflusszeit von 10 ccm Blut in Sec.	Carotisdruck mm Hg	
	l.	r.			
1^{20}—^{30}	0,12	0,15	16	130	Normalwerthe
1^{30}—^{40}	0,14	0,17	15	126	
1^{40}—^{50}	—	—	—	—	Intravenös 20 ccm Kalomellösung von ca. 0,01 Proc.
1^{40}—^{50}	0,70	0,53	17	128	
1^{50}—2 h	0,92	1,02	19	122	

1) **Rost**, Ueber die Ausscheidung des Coffeïns und Theobromins im Harn. Dies. Arch. Bd. XXXVI. S. 56. 1895.

2) W. Cohnstein, Ueber den Einfluss einiger edler Metalle auf die Nierensecretion. Dies. Arch. Bd. XXX, S. 126. 1892.

Versuch 16. Hund, 6 kg

Zeit	Harnmenge in g		Ven. ren. sin. Ausflusszeit von 10 ccm Blut in Sec.	Carotis-druck mm Hg	
	l.	r.			
11^{45}—^{55}	0,05	0,10	16	114	Normalwerthe
11^{55}—12h	—	—	—	—	Intravenös 10 ccm obiger Kalomellösung
11^{55}—12^{5}	0,22	0,43	15	118	
12^{5}—^{15}	0,27	0,39	15	—	

Cohnstein zieht (l. c.) aus seinen Beobachtungen den Wahrscheinlichkeitsschluss, dass als Ursache der Kalomeldiurese irgend eine Kreislaufsänderung in der Niere zu betrachten wäre. Schmiedeberg[1]) jedoch schliesst sich dieser Annahme nicht an. Wie die mitgetheilten Versuche zeigen, sind Schmiedeberg's Bedenken gerechtfertigt. Am Zustandekommen der Kalomeldiurese ist die Circulation thatsächlich unbetheiligt.

d) Phloridzin.

Obzwar nicht zu den Diureticis gehörig, wurde das Phloridzin dennoch in den Kreis der Untersuchung gezogen, da es von Interesse schien, zu erfahren, ob auf die Entstehung der Phloridzin-Glykosurie die Nierenkreislaufverhältnisse von Einfluss sind oder nicht. Die Frage ist in letzterem Sinne zu beantworten. Die Circulation bleibt während der Zuckerausscheidung vollkommen unverändert.

Versuch 17. Einem Hunde von 9 kg wurden 40 ccm 5 proc. Phloridzin-Sodalösung (= 2 g Phloridzin) unter die Haut gespritzt. Bei der schon in den nächsten 5 Minuten aufgetretenen starken Zuckerausscheidung betrug die Ausflussgeschwindigkeit von 10 ccm Nierenvenenblut 8 Sec., wie vor der Injection. Die Harnmenge war nicht vermehrt. —

Die in den vorstehenden Abschnitten mitgetheilten Erfahrungen über die Wirkungsweise der Diuretica können, wie folgt, zusammengefasst werden: Keines von den echten Diureticis wirkt durch Vermittelung der Circulation der Niere. Sowohl die Salze, als auch das Coffeïn und der Kalomel entfalten Diurese bei ungeänderter Strömungsgeschwindigkeit des Nierenblutes.

1) Schmiedeberg, Arzneimittellehre S. 314 und 333.



Es bleibt also nur die Annahme übrig, dass die genannten Stoffe direct auf die Epithelien der Harnkanälchen einwirken. Für die Salze sind bereits Grützner,[1]) sowie Munk (l. c.), für das Coffeïn Munk (l. c.) und v. Schroeder (l. c.) zu diesem Schlusse gekommen; er gilt, wie gezeigt worden, auch für den Kalomel.

Für das Verständniss der Wirksamkeit der Diuretica ist also die Ludwig'sche Filtrationstheorie, für deren Berechtigung in einem früheren Abschnitte dieser Arbeit neue Belege beigebracht worden sind, allein nicht ausreichend. Man muss mit Bowman-Heidenhain, denen sich auch Munk und Senator (l. c.) angeschlossen haben, annehmen, dass die Epithelien der Harnkanälchen durch die harnfähigen Stoffe zu secretorischer Thätigkeit angespornt werden. Da diese Stoffe nur in gelöstem Zustande abgegeben werden können, so wird dabei gleichzeitig auch die Wassermenge des Harnes vermehrt. —

Inwieweit die Diuretica auf die Lymphbildung in der Niere einen Einfluss nehmen, ist derzeit nicht bekannt. Besteht ein solcher, dann wäre die gesteigerte Thätigkeit der Epithelien doch nur eine secundäre.

Prag, im September 1898.

---

1) Grützner, Pflüger's Arch. Bd. XI, S. 370, 1875.

II.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

II. Reihe.

8. Ueber das Verhältniss der subacuten Salmiakvergiftung zur Säurevergiftung.

Von

J. Pohl und E. Münzer.

Die Lehre von der Säurevergiftung ist durch bekannte die Arbeit von Walter-Schmiedeberg[1]) fest begründet. Bleibender Besitz der Wissenschaft ist geworden, dass zwischen Herbivoren und Carnivoren ein quantitativer Unterschied in der Reaction gegen Säurezufuhr besteht, indem bei jenen der tödtliche Alkaliverlust eintritt, bei diesen die eingeführte Säure an Ammoniak gebunden wird, und als Ammoniaksalz den Körper verlässt.

Aus dieser Thatsache folgt, dass die Ammoniaksalze der Mineralsäuren, z. B. Chlorammonium, für jene Thierarten, die dieselben zu zersetzen vermögen, zum mindesten so giftig sein müssen, wie die freien Säuren; da aber Ammoniaksalze, selbst unzersetzt, von einer gewissen Grenze an nervöse Wirkungen entfalten, so könnten sie, quantitativ genommen, sogar noch schädlicher sein als die freien Mineralsäuren.

Die Autoren, die Chlorammonium an die beiden Thierarten verfüttert haben, Salkowski,[2]) Schmiedeberg,[3]) Munk[4]) haben die Bedeutung der Säurecomponente in dem Vergiftungsbild wohl erkannt, doch nie den Umfang derselben quantitativ bestimmt und bis zur obigen Schlussfolgerung durchgeführt.

---

1) Walter-Schmiedeberg, Dieses Arch. Bd. VII.

2) Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. I. S. 1.

3) Schmiedeberg, Dieses Arch. Bd. VIII. S. 3 u. 4.

4) Munk, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. III. S. 29.

So hat Salkowski (l. c. p. 18 u. 20) pro die 4, 3 und 5 gr Salmiak gereicht, respective 1,1 bis 1,3 g HCl pro Kilo, somit Dosen, die den Säuretod hätten hervorrufen können; seine Versuchsthiere gingen aber erst nach Wiederholung der Salmiakdarreichung an Durchfällen zu Grunde. Die Versuchsresultate von Munk sind für unsere Frage nicht verwendbar, da er aus besonderen Gründen neben Salmiak noch essigsaures Natrium gereicht, somit von vornherein das Auftreten der Säurevergiftnng unmöglich gemacht hat.

Um also genau quantitative Vorstellungen über den Umfang der Säurevergiftung nach Salmiakfütterung zu erhalten, wurden die nachfolgenden Versuche angestellt.

I. Subacute Salmiakvergiftung des Kaninchens

Nach den Versuchen von Walter, Runge[1]) kann man 1 gr HCl pro Kilo Kaninchen als tödtlich ansehen, was einer Gabe von 1,46 g Salmiak entsprechen würde. Man musste beim Thierversuch dafür sorgen, dass die Ammoniaksalzconcentration im Blute niemals jene Grenzwerthe erreicht, wo die specifische Ammoniakwirkung auf's Nervensystem eintritt. Zu diesem Behufe wurde die entsprechende Salmiakmenge meist über 24 Stunden vertheilt. Im Folgenden seien 2 Versuche gekürzt angeführt.

1. Versuch.

23. Februar. Kaninchen, 1700 g erhält in 5 Portionen, in Wasser gelöst, per os Salmiak, entsprechend Salzsäure 2,36 = 1,3 g HCl pro kg innerhalb 12 Stunden. Am anderen Morgen (24. Februar) ist das Thier wie normal. Nun erhält es 9 Uhr 15 Min. noch Salmiaklösung, entsprechend 0,51 HCl = 0,3 g HCl pro kg in 30 ccm.

12 Uhr 10 Min. Thier liegt auf der Seite, der Herzschlag schwach, aussetzend. Reflexe völlig erhalten. 12 Uhr 15 Min. Athemnoth, Athmen unter Maulaufsperren, Cornealreflex sehr abgeschwächt. 12 Uhr 26 Min. Tod. Die gesammte Harnmenge der betreffenden Tage = 220 ccm (Harn + Waschwasser). Die Ammoniakbestimmung, mit einem aliquoten Theil nach Wurster-Nencki vorgenommen, ergiebt, pro toto umgerechnet, einen Ammoniakwert = 0,13 HCl. Nach Subtraction dieses angenommener Weise als in Form unveränderten Salmiaks ausgeschiedenen Ammoniaks von dem Gereichten 4,21 NH_4Cl = 2,87 g HCl ergiebt sich die tödtliche Dosis Salmiak = 1,53 g HCl pro kg.

2. Versuch.

1540 g-Kaninchen. Am ersten Tage wird eine Salmiakmenge von 2,7 g = 1,86 HCl (1,2 HCl pro kg) ohne Erscheinungen vertragen. Am nächsten Morgen Zufuhr von 0,67 NH_4Cl = 0,46 HCl (0,3 HCl pro kg) um 9 Uhr 15 Min. 9 Uhr 25 Min. Pendeln und Schwanken des Kopfes.

1) Runge, Dieses Arch. Bd. X, S. 324.

10 Uhr, der Kopf fällt auf die Unterlage, der Körper sinkt auf die Seite, Herzschlag kaum hörbar (23 Pulse in 10 Sec.). 11 Uhr, Thier ist ganz paretisch, athmet mühsam mit aufgesperrtem Maul, die Respiration wird ganz flach, alle Reflexe fallen allmählich aus. Tod um 11 Uhr 35 Min. Die ausgeschiedene Harnmenge betrug 206 cm; in dieser Menge finden sich, nach Wurster bestimmt, 0,236 g NH_4Cl neben 1,1 g Chlor. Der Tod trat also ein nach 3,37 g NH_4Cl = 2,29 HCl = 1,4 g HCl pro kg.

Die Versuchsthiere haben, nach Vorstehendem, Salmiakmengen, entsprechend 1,2 und 1,3 HCl pro Kilo über 24 Stunden vertheilt ohne Symptome ertragen, ein kleines Plus an Salmiak aber noch hinzugefügt, bewirkt raschen Tod. Die Vergiftungserscheinungen erinnern aber in nichts an eine Ammoniakintoxication, (s. d. neuerliche Beschreibung der Ammoniakvergiftung an Kaninchen bei Marfori,[1]) sondern durchaus an die von Walter für das mit Säure vergiftete Kaninchen beschriebenen Symptome.[2]) Auf den Befund, dass sich die tödtlichen Salmiak-säure- und reine Säurezahlen nicht absolut decken, möchten wir keinen besonderen Werth legen, da wechselnde Mengen unresorbirt oder unausgeschieden bleiben, genug daran, dass sie sich so nahe stehen können wie 1 : 1,4. Es brauchte nur mehr nachgewiesen zu werden, dass bei unseren Salmiakthieren eine Alkalescenzabnahme im Blute eintritt, um den Schluss gerechtfertigt erscheinen zu lassen, dass die subacute Salmiakvergiftung des Kaninchens identisch ist mit Salzsäurevergiftung. Hierüber bringen folgende 2 Versuche Aufschluss. Als Methode der Alkalescenzbestimmung wählten wir die CO_2 Bestimmung im Blute nach dem Verfahren von Fr. Kraus[3]). Derselbe giebt für Kaninchen 25—34 Vol. Proc. CO_2 als Grenzwerthe an.

3. Versuch.

1050 g-Kaninchen.

19. März. Im Verlaufe des Tages erhält das Thier in 3 Dosen 1,36 NH_4Cl = 0,93 g HCl.

20. März. 9 Uhr 30 Min. Puls = 36 in 10 Sec. Respiration 19 in 10 Sec.

9 Uhr 35 Min. noch 0,51 g HCl in Salmiakform.

9 Uhr 50 Min. Puls = 33 in 10 Sec. Herztöne dabei sehr schwach. Der Kopf des Thieres sinkt auf die Seite.

10 Uhr 1 Min. Blutentnahme aus der Carotis. CO_2-Werth = **7,8** Volumprocente.

---

1) Marfori, Dieses Arch. Bd. XXXIII. S. 73.

2) Nur bei Darreichung all zu grosser Dosen Salmiak beobachtet man die für die Ammoniakvergiftung charakteristischen, wiederholt eintretenden Streckkrämpfe.

3) Kraus, Dieses Archiv Bd. XXVI. S. 186.



4. Versuch.

1200 g-Kaninchen.

21. März. Im Verlaufe des Tages (von 9 Uhr 30 Min.) an 80 ccm dieser Salmiaklösung mit Salmiakgehalt entsprechend 1,38 HCl = 1,1 g pro kg.

22. März. 9 Uhr munter. Puls = 36 in 10 Sec. Subcutan werden 20 ccm der Salmiaklösung = 0,34 g HCl gegeben.

9 Uhr 44 Min. Puls wird schwach, kaum hörbar, beschleunigt, 60 in 10 Sec.; das Thier lässt den Kopf sinken, die hinteren Extremitäten fallen, aufgehoben, paretisch nieder.

9 Uhr 53 Min. Blutentnahme (26,35 g).

Volumprocente CO_2 = **6,6**.

Unsere Versuche, durch Natriumbicarbonat die Alkaliverarmung aufzuheben, führen wir nicht ausführlich an. Sie gelangen (wie schon Munk), wenn Salmiak und Bicarbonat gleichzeitig gegeben wurde; sie misslangen aber, wenn in den letzten Momenten bei bereits voll entwickeltem Vergiftungsbild das Alkali gereicht wurde.

Wohl stieg der im Absinken begriffene Blutdruck auf's Doppelte, doch nur vorübergehend. Derartige Salmiakthiere sind durch Bicarbonat ebensowenig am Leben zu erhalten, als HCl-Thiere. Der Grund hierfür mag für beide Fälle darin liegen, dass die dauernde Durchspülung von Herz und Nervensystem mit alkaliarmem Blut irreparable Störungen hervorruft. — Ueber den Umfang der Salmiakzersetzung beim Kaninchen giebt folgender Versuch Aufschluss.

5. Versuch.

1650 g-Kaninchen.

11. Mai früh, 24 stündige Harnmenge = 22 ccm mit 0,0023 NH_3, und 0,0284 Cl. Im Laufe der nächsten 12 Stunden erhält das Thier per os 2,84 NH_4Cl = 1,89 g Cl + 0,9 g NH_3. Gegen Abend entwickeln sich die oben beschriebenen Lähmungssymptome.

Am 12. Mai wird das Thier todt vorgefunden. Der nach der Vergiftung gelieferte Harn (115 ccm) enthält 0,0307 g NH_3 und 0,987 g Cl. Es sind somit sicher resorbirt und zersetzt worden (aus der Cl-Menge nach Abzug der dem Vortage entsprechenden Menge) 1,44 g NH_4Cl mit 0,45 g NH_3.

Da selbst diese geringe Menge des vermehrten Ammoniaks auf unzersetzt in den Harn übergegangenes NH_4Cl bezogen werden konnte, so stellten wir noch quantitative Versuche über die Ammoniakausscheidung beim Kaninchen nach Salzsäurezufuhr an. Sie ergaben, übereinstimmend mit inzwischen von Winterberg[1]) veröffentlichten Versuchen, ein gleich geringes Ansteigen der NH_3-Ausscheidung wie in obigem Salmiakversuch. Es deckt sich somit die subacute Salmiakvergiftung beim Kaninchen in allen Symptomen mit der Säurevergiftung.

1) Winterberg, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXV. S. 202.

II. Säurevergiftung bei Hühnern.

Wenn thatsächlich, wie eingangs geäussert wurde, die Entstehung der Säurevergiftung der Fähigkeit, Ammoniaksalze der Mineralsäuren zu spalten parallel geht, so müssten Organismen, die erwiesenermaassen dieses Vermögen nicht besitzen, auch gegen Säurewirkung immun sein. Zur Prüfung dieses Schlusses dienten Säureversuche an Vögeln (u. z. Hühnern), für die durch v. Knierim [1]) in einer berühmten Arbeit nachgewiesen worden ist, dass sie zugeführte Ammoniaksalze der Mineralsäuren quantitativ und unverändert ausscheiden. Im Sinne dieser Versuche hätte nun eine relative Immunität der Hühner gegen Säurezufuhr wie beim Hund bestehen müssen. Da aber die Versuchsthiere ihrer Nahrung nach weit eher als Herbivoren, denn als Carnivoren anzusehen sind, so war nach Analogie mit dem Kaninchen wieder volle Empfänglichkeit für Säurezufuhr anzunehmen. Folgende Versuche entschieden bald diese Frage.

Um den Hühnern das Herausdrücken von in den Oesophagus (resp. Kropf) eingeführten Lösungen unmöglich zu machen, banden wir ihnen in einigen Versuchen verstöpselbare Glascanülen in den Oesophagus ein, eine kleine Procedur, die die Thiere wohl vertragen, und die es gestattet, grössere Flüssigkeitsvolumina ohne Verlust aus Pipetten in den Oesophagus einträufeln zu lassen. Auch liessen wir die Thiere meist einen oder mehrere Tage vor dem eigentlichen Versuch hungern.

6. Versuch.

Huhn, 690 g. 6 Uhr abends Einführung einer Oesophaguscanüle. Am nächsten Morgen 10 Uhr 0,436 g HCl in 2 proc. Lösung
1 „ 0,436 g „ „ „ „

1 Uhr 35 Min. Thier vermag sich nicht auf den Beinen zu erhalten, knickt zusammen, Flügelschlagen, Dyspnoe, Tod unter klonischen Krämpfen. Gereichte tödtliche HCl-Menge = 1,2 g pro kg.

7. Versuch.

Huhn, 695 g. $6^1/_2$ Uhr abends. Einführung der Oesophaguscanüle. Am nächsten Tag
10 Uhr 20 ccm einer 2,18 proc. HCl
1 „ 20 „ „ „ „

2 Uhr 30 Min. starkes Speicheln, Thier lässt den Kopf hängen, kann nicht mehr stehen.

2 Uhr 45 Min. liegt am Bauch mit gesenktem Kopf.

3 Uhr 45 Min. auf der Seite mit geschlossenen Augen liegend.

Puls 9 in 10 Sec. Resp. 4 in 10 Sec.

---

1) v. Knierim, Zeitschr. f. Biologie. Bd. XIII. S. 36. 1877.



3 Uhr 55 Min. Kein Herzschlag hörbar, das Thier verfällt in zwei einander rasch folgende Krampfanfälle. Tod. Sectionsbefund negativ. Blut nicht lackfarben. Tödtliche Dosis = 1,2 g HCl pro kg.

8. Versuch.

Thier A. 850 g. Oesophaguscanüle.

10 Uhr 30 Min. in die Oesophaguscanüle 20 ccm 2,17 proc. HCl, subcutan 1 g $NaHCO_3$.

12 Uhr 30 Min. in die Oesophaguscanüle 20 ccm 2,17 proc. HCl, subcutan 1 g $NaHCO_3$.

1/26 Uhr. Thier relativ munter.

Am nächsten Tag Thier vollkommen normal, wird mit Milch per Canüle gefüttert und hat nach 6 Tagen ein Gewicht von 790 g.

Thier B. 880 g. Oesophaguscanüle.

10 Uhr. 20 ccm derselben HCl wie oben.

12 1/2 „ „ „ „ „ „

3 Uhr todt vorgefunden.

Es gehen somit auch Vögel unter analogen Erscheinungen wie Kaninchen zu Grunde. Die Dosen stehen den für letztere bestimmten Werthen p. Kilo sehr nahe, und Alkalizufuhr rettet die Thiere. Dieses Resultat findet in nachfolgenden Versuchen, in denen Alkalescenz- resp. CO_2-Bestimmungen im Blute gemacht wurden, seine Ergänzung. Vorerst seien noch die CO_2-Werthe, wie sie unter physiologischen Verhältnissen im Hühnerblute beobachtet werden, angeführt. Da wir im weiteren Verlaufe auf diese Normalzahlen wieder eingehen müssen, so seien, statt einer Mittelzahl, alle physiologischen Versuche angeführt. Die Blutentnahme geschah anfangs aus der Vena jugul. sinistra, die ihrer Dimensionen wegen der rechtseitigen Vene vorzuziehen ist. Erst bei den letzten Versuchen wurde die Art. carotis benutzt, die auch bei Hühnern, wofern man nur recht tief gegen das Jugulum zu einschneidet, auffindbar ist.

Versuchsnummer:	9	10	11	12	13	14
Blutmenge in g:	15,7	26,9	25,8	23,3	18	24,2
Volum Proc. CO_2:	37,8	25	34,3	28,4	38	28,1.

Somit im Durchschnitt: 30,9 Vol.-Proc.

Da wir die Erfahrung machten, dass die Hühner in den letzten Stadien der Säurevergiftung gegen jedwede kräftige Bewegung, wie sie z. B. mit dem Aufspannen an's Versuchsbrett zur Blutentnahme verbunden ist, in der Art reagirten, dass urplötzlich die heftigsten Vergiftungserscheinungen eintraten und in wenigen Minuten zum Tode führten, so konnten die CO_2-Bestimmungen nicht am Höhepunkt der Vergiftung vorgenommen werden.

15. Versuch.

1320 g-Henne. Nach den obigen Versuchen wäre bei Darreichung per os 1,2 g pro kg, somit 1,58 g HCl tödtlich gewesen. Das Thier erhielt
9 Uhr 30 ccm 2,17 proc. HCl per Oesophaguscanüle
$12^1/_2$ „ 20 „ „ „ „ „
somit nur 1,08 g HCl. 3 Uhr Aufspannen, Blutentnahme: 18,77 g.
Vol.-Proc. CO_2 = 11,4 Proc.

In einem weiteren Versuch, wo das Huhn nur 0,66 g HCl pro kg erhielt, fand sich ein CO_2-Gehalt = 18,4 Proc.

Die in diesem Abschnitte mitgetheilten Thatsachen (Symptome, CO_2-Verarmung, Natroncarbonatwirkung) lassen sich dahin zusammenfassen: die Vögel erliegen gleich den Kaninchen auf Mineralsäurezufuhr der Alkaliverarmung des Blutes.

III. Subacute Salmiakvergiftung der Vögel.

Ueber die physiologische Rolle der Ammoniaksalze im Vogelorganismus ist bisher festgestellt worden, dass sich solche als Vorstufen der Harnsäure bilden (Versuche Minkowski's über die Folgen der Leberexstirpation bei Gänsen), ferner, dass sie zugefüttertes Ammoniumcarbonat, sowie die NH_3-Salze organischer Säuren in Harnsäure überführen. (v Schroeder).[1] An Mineralsäuren gebundenes Ammoniak wird nach Knierim (l. c.) unverändert ausgeschieden.

Nach dem positiven Ausfall der Versuche des vorigen Abschnittes war zu erwarten, dass die Hühner wie die Kaninchen der Salmiakvergiftung durch Alkalientziehung verfallen; dann mussten aber die dieser Annahme entgegenstehenden v. Knierim'schen Resultate nachgeprüft werden.

Es gruppiren sich somit die folgenden Versuche nach folgenden Gesichtspunkten: a) unter welchen Erscheinungen verläuft die subacute Salmiakvergiftung bei Hühnern; b) tritt, gleich wie beim Kaninchen, eine Zersetzung der Ammoniaksalze (gemessen durch Bestimmung der Ausscheidung beider Componenten des eingeführten Salzes) ein.

a) 16. Versuch.

1150 g-Huhn. 4 Uhr Oesophagotomie. Einbinden der Canüle. Sodann 4 Uhr 10 Min. und 6 Uhr je 30 ccm einer 2,5 proc. NH_4Cl-Lösung. Am nächsten Tag 9 Uhr 30 Min. wieder 30 ccm der Lösung. Das Thier vorübergehend matt; erholt sich alsbald wieder; läuft herum. 3 Uhr 30 ccm der Lösung. 4 Uhr Thier fällt zusammen; unter Dyspnoe, Flügelschlagen tritt der Tod ein.

Die tödtliche Dosis = 3 g Salmiak = 2 g HCl = 1,7 g HCl pro kg.

1) v. Schroeder, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. II. S. 228. 1878.



17. Versuch.

1370 g-Huhn. Versuchsanordnung wie im vorigen Versuch. Salmiaklösung = 2,4 g HCl = 1,4 g HCl pro kg wird ohne Aenderung der äusserlich wahrnehmbaren Funktionen vertragen. Dann neuerliche Zufuhr von Salmiak = 0,5 g HCl. Nach einer halben Stunde, Niedersinken des Kopfes, Schliessen der Augenlider, mühsames Athmen. Beim Aufspannen zur Blutentnahme behufs CO_2-Bestimmung geht das Thier zu Grunde.

18. Versuch.

Henne von 1300 g; hat einen Tag gehungert.

9 Uhr 40 Min., 12 Uhr 25 Min., 2 Uhr 35 Min. subcutane Injection von je 0,61 g NH_4Cl = 0,40 g HCl, somit in toto 1,83 g NH_4Cl = 1,2 g HCl = 0,92 g HCl pro kg.

4 Uhr lässt das Thier den Kopf sinken, fällt zusammen.

4 Uhr 10 Min. mühsames Athmen, fällt auf die Seite, zwei tetanische Streckstösse, Flügelschlagen, Fedornsträuben, Tod.

Ein zweiter Versuch mit subcutaner Darreichung von Salmiak entsprechend 1,2 g HCl an ein 1370 g schweres Huhn bedingte unter den gleichen Symptomen den Tod des Thieres. Die tödtliche Salmiakdose entsprach 0,87 g HCl pro kg.

19. Versuch.

1200 g-Huhn, es erhält 2,11 g NH_4Cl entsprechend 1,44 HCl = 1,2 g HCl pro kg in 3 Dosen vertheilt, und zwar um 9 Uhr, 12 Uhr, 4 Uhr subcutan und gleichzeitig je 0,5 g Natriumbicarbonat subcutan. Das Thier bekommt gar keine Erscheinungen und lebt noch Wochen nach dem Versuch.

Die nächste Versuchsreihe galt der CO_2-Bestimmung im Blute der mit Salmiak vergifteten Thiere. Auch hier konnten nur selten die Endstadien der Vergiftung zur Untersuchung gelangen, da in diesen jegliches gewaltsame Hantiren mit den äusserlich nur geringen Vergiftungserscheinungen darbietenden Thieren gewöhnlich unter den geschilderten stürmischen Symptomen den Tod hervorrief.

Versuchs-N. u. Gewicht des Thieres in g	Versuchsdauer in Stunden	Applicationsart d. Salmiaklösung	Gereichte Salmiakmenge in g HCl umgerechnet. p. kg	Blutmenge in g	Volum % CO_2	Bemerkung
20) 1420	6½	per os	1,2	23	16	
21) 1150	22½	per os	1,2	16,8	12,6	
22) 1700	6½	subcutan	0,7	21,6	10,5	
23) 1300	7	subcutan	0,93	18,5	5,1	Tod nach der Blutentnahme.
24) 1180	6	subcutan	0,91	18,8	6,4	Carotisblut.

Alle Versuche ergaben somit übereinstimmend die hochgradige CO_2-, d. h. Alkalescenzabnahme.



Um noch weitere Anhaltspunkte zur Beurtheilung des Verhältnisses zwischen dem Wesen eigentlicher (acuter) Salmiakwirkung und der subacuten Salmiakwirkung, resp. Salzsäurevergiftung zu gewinnen, haben wir noch eine Reihe von Kymographionversuchen gemacht, wodurch noch ein sicheres, objectiv messbares Moment, die Blutdruckverhältnisse, festgestellt wurde. Versuchstechnisch sei angeführt, dass derartige Blutdruckversuche an Hühnern nur dann möglich sind, wenn die Thiere gegen 1½ Kilo und darüber schwer sind, da sonst die Carotiden so klein im Lumen werden, dass das Blut in den engen Canülen sofort gerinnt. Die Neigung zu Gerinnselbildung ist beim Vogelblut leider eine sehr grosse, man muss während eines Versuches wiederholt die Canülen aus der Arterie nehmen, durchspülen, ein Umstand, der so manchen Versuch verunglücken liess. Glücklicherweise tritt in den letzten, allein in Frage kommenden, Lebensabschnitten eine Zunahme des Pulsvolumens (unter Verringerung der Frequenz) ein, wodurch die Blutbewegung in der Canüle ausgiebiger und damit die Gefahr der Gerinnung kleiner wird. Der Schreiber im Manometer soll so leicht wie möglich sein, da die Excursionen des Herzens äusserst klein sind, meistens erst mit der Lupe an der Curve gezählt werden können. Wir führen für jede Versuchsart einen einzigen als Beleg an, obwohl wir eine ganze Reihe angestellt haben.

25. Versuch. 1500 g-Hahn (acute Salmiakvergiftung).

Zeit	Pulszahl pro Minute	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
5 h. 45 m.	28×12	114	Von 5 h 48 m. allmähliche, später schneller intravenöse Injection einer 1,56 proc. NH_4Cl-Lösung, u. z. bis 6 h. 10 m. 22 ccm derselben, 0,34 g Salmiak.
		116	
48 m.	24 „	120	
53 m.	24 „	114	
53 m.	24 „	124	
	20 „	132	
56 m.	18 „	128	
6 h. 10 m.	18 „	140	
12 m.	18 „	140	Streckkrämpfe, Absinken des Druckes auf θ in 30 Sec. Temp. p. mortem 36° C.
		142	

Resumé des Versuches: intravenöse Salmiakinjection ruft beim Huhn allmähliges Ansteigen des Blutdruckes mit zeitweisem Sinken zur Norm, sodann Ansteigen um 24,3 Proc. des normalen Druckes, schliesslich rasch zum Tode führende Krampfanfälle hervor.

In einem zweiten Versuch bewirkten 0,26 g NH_4Cl binnen 25 Sec. injicirt Drucksteigerung von 160 auf 214 mm, dann innerhalb weniger Secunden den Tod.

26. Versuch (subacute Salmiakvergiftung).

12. Jan. 1899. 1700 g-Huhn; erhält um
11 Uhr 15 Min., Salmiak 0,64 = 0,44 g HCl subcutan
12 „ 30 „ „ 0,64 = 0,44 „ „
3 „ 40 „ „ 0,64 = 0,44 „ „
1,32 g = 0,77 g HCl pro kg.

Das Thier wird nach 1 Stunde aufgespannt. Rectumtemperatur 40,1°.

Zeit	Puls pro Minute	Druck in mm Hg	Bemerkungen
5 h.	36 × 12	136	Sodann noch Salmiak = 0,44 g HCl subcutan.
18 m.	32 „	120	
24 m.	31 „	116	Rectumtemperatur 37,2°
30 m.	34 „	108	
32 m.		100	
34 m.	34 „	92	
40 m.	10 „	98	„ „ 37°
6 h. 51 m.		90	
6 h. 7 m.	15 „	70	
20 m.		24	„ „ 36°
26 m.		θ	

27. Versuch. (Salzsäure subcutan.)

1350 g-Henne, erhält 10 Uhr 5 Min. 0,46 g HCl subcutan
1 Uhr 0,36 „ „
3 „ 0,46 „ „
(Rectumtemperatur 40,5)
1,28 = 0,94 pro kg.

Um 3 Uhr 35 Min. wird das Thier aufgespannt.

Zeit	Druck in mm Hg	Puls pro Minute	Bemerkungen
4 h. 20 m.	136	38 × 12	
35 m.	112	38 „	
46 m.	110	39 „	
5 h.	100	34 „	
4 m.	84	27 „	
4 m. 30 Sec.	72	23 „	Noch 0,23 HCl subcutan.
5 m.	66	24 „	

27. Versuch. (Fortsetzung.)

Zeit	Druck	Puls	Bemerkungen
5 m. 30 Sec.	56	19 ⋊ 12	
6 m.	50		
10 m.	40		
14 m.	24		
15 m.	θ		

Resumé der Versuche 26 u. 27: Bei der Säurevergiftung der Hühner kommt es in den allerletzten Stadien der Intoxication zu allmähligem Absinken des Blutdruckes, Pulsverlangsamung. An den Curven selbst kann man deutliche Zunahme des Pulsvolumens während der Verlangsamung feststellen. Die subacute Salmiakvergiftung verläuft unter denselben Erscheinungen am Circulationsapparat wie die subacute Säurevergiftung.

Auch bei dieser Versuchsanordnung tritt es demnach deutlich zu Tage, wie verschieden die acute eigentliche Salmiakvergiftung im Verhältniss zur subacuten verläuft, und wie die Blutdruckverhältnisse bei der letzteren völlig parallel mit denen bei der Säurevergiftung gehen.

Ueberblicken wir das bisher Mitgetheilte, dann fällt die Gleichartigkeit des Vergiftungsbildes bei der subacuten Säure- und Salmiakvergiftung in die Augen: in Bezug auf äusseren Verlauf, auf Alkalescenzabnahme, auf Verhalten des Circulationsapparates, auf Ausfall nach Alkalizufuhr sind sie einfach nicht zu unterscheiden und mit der gleichen Intoxication beim Herbivoren identisch.

b) Die mitgetheilten Thatsachen bilden eine widerspruchslose Kette, die die Existenz der Säurevergiftung beim Huhn erhärten. Nur ein Einwand erhebt sich. Nach den bereits erwähnten Untersuchungen v. Knierims' wird bei diesen Thieren eingeführter Salmiak quantitativ unverändert ausgeschieden. Die Säurewirkung des Salmiaks setzt aber seinen Zerfall voraus. Dass aber einmal freigewordenes Ammoniak nicht in Harnsäure übergehen sollte (wie nach den Versuchen v. Schroeder's zu erwarten ist), sondern unverändert ausgeschieden würde, ist ohne weitere Hülfshypothese nicht verständlich.

Um zur Erörterung dieser Frage Zahlenmaterial zu erhalten, wurden folgende Versuche angestellt. Die Hühner befanden sich in Zwangskäfigen, hungerten gewöhnlich 2 Tage vor der Salmiakfütterung, und wurde der ganze Versuch im Hunger durchgeführt. Die Excremente wurden in einer mit alkoholischer Carbollösung beschickten

flachen Schale aufgefangen, bei 60° zur Gewichtsconstanz getrocknet, pulverisirt, gleichmässig gemengt und dann in aliquoten Theilen die entsprechenden Bestimmungen vorgenommen. Die abgemessenen Lösungen wurden theils direct per os, theils nach der oben beschriebenen Oesophagotomie, theils subcutan gereicht. Die letztere Methode möchte ich für Nachuntersuchungen als allein praktisch empfehlen. In nachfolgenden Tabellen sind die gefundenen Werthe insgesammt auf die Tagesmenge der Excremente umgerechnet. Aus den Chlormengen der letzteren wurde die thatsächlich resorbirte Salmiakmenge ermittelt und den Betrachtungen zu Grunde gelegt. In den Versuchstabellen bedeuten die eingeklammerten Zahlen das Plus der betreffenden Substanz gegenüber dem Normaltag.

28. Versuch.

Salzsäureversuch. Hahn 1090 g.

Datum	Trocken-gewicht der Excremente in g	Salzsäure in g	Cl-Gehalt der Excremente in g	Hieraus berechneter NH_3-Werth in g	Beobachteter NH_3-Werth in g	Bemerkungen
5.	4,97	—	θ	—	0,059	—
6.	4,72	1,31 p. os = 1,27 Cl p. kg	0,765	0,366	0,208 (+ 0,149)	—
7.	5,69	—	0,507	0,248	0,183 (+ 0,124)	—
Summe der Versuchstage:			1,27	0,614	0,391 (0,273)	— 44 Proc. des Chlors wurden an NH_3 gebunden.

29. Versuch.

Salzsäureversuch. Hahn 2050 g.

a Datum	b Trocken-gewicht der Excremente in g	c Salzsäure in g	d Cl-Gehalt der Excremente in g	e Hieraus berechneter NH_3-Werth in g	f Beobachteter NH_3-Werth in g	g Bemerkungen
23. März 1899.	7,15	θ	0,11	—	0,1054	—
24. März 1899.	7,5	0,846 HCl = 0,82 Cl subcutan in 2 Dosen.	0,511 Cl (0,40)	0,192	0,215 (0,110)	Es fehlen 0,082 g NH_3 = 42,6 Proc. des aus der Chlorzahl berechneten.

29. Versuch. (Fortsetzung.)

a Datum	b Trockengewicht der Excremente in g	c Salzsäure in g	d Cl-Gehalt der Excremente in g	e Hieraus berechneter NH_3-Werth in g	f Beobachteter NH_3-Werth in g	g Bemerkungen
25. März 1899.	9,5	θ	0,285 (0,175)	0,08	0,253 (0,148)	Plus 0,068 g NH_3 = 80 % des aus der Chlorzahl berechneten.
Summe an beiden Versuchstagen:			0,796 (+ 0,575)	0,468 (+0,272)	+ 0,258 = — 5,1 %	—

30. Versuch.
Salmiakversuch. Huhn 1150 g.

Datum	Trockengewicht der Excremente in g	Salmiak-subcutan in g	Cl-Gehalt der Excremente in g	Hieraus berechneter Ammoniakwerth in g	Beobachteter Ammoniakwerth in g	Bemerkungen	$\overline{U}$ pro die
5.	1,05	θ	θ	θ	0,026	—	0,27
6.	3,86	1,24 = 0,818 Cl + 0,396 NH_3	0,26	0,124	0,188 (+0,162	+ 30,6 % NH_3 als dem berechneten NH_3 entspricht.	1,6
7.	2,85	θ	0,22	0,106	0,171 (+ 145	+ 36 % mehr als dem berechn. NH_3 entspricht.	1,15
Summe a. d. Versuchstagen:			0,48	0,230	+ 0,307	+ 0,077 g = + 33,5 Proc. NH_3	—

31. Versuch.
Salmiakversuch. 1360 g-Hahn.

Datum	Trockengewicht der Excremente in g	Salmiak subcutan in g	Cl-Gehalt der Excremente in g	Hieraus berechneter NH_3-Werth in g	Beobachteter NH_3-Werth in g	Bemerkungen
4. Octbr.	1,83	—	θ	—	0,024	—
5. Octbr.	2,92	0,628 = 0,417 Cl	0,225	0,107	0,0708 (+0,0468)	= — 47,5 % an NH_3 als dem Plus an Cl entspricht.

31. Versuch. (Fortsetzung.)

Datum	Trockengewicht der Excremente in g	Salmiak subcutan in g	Cl-Gehalt der Excremente in g	Hieraus berechneter NH_3-Werth in g	Beobachteter NH_3-Werth in g	Bemerkungen
6. Octbr.	3,52	—	0,132	0,063	0,0977 (0,0737)	= + 15,8 %
Summe an d. beiden Versuchstagen:			0,357	0,170	0,1685	—
Plus an NH_3 gegenüber dem Normaltag					0,120	
				statt	0,170	
				somit	— 0,05 = — 29,3 %	

32. Versuch.
Salmiakversuch. 1020 g-Henne.

Datum	Trockengewicht der Excremente in g	Salmiak subcutan in g	Cl-Gehalt der Excremente in g	Hieraus berechneter NH_3 Werth in g	Beobachteter NH_3-Werth in g	Bemerkungen
5. Febr. 1899.	2,36	θ	0,074	—	0,020	—
6. Febr. 1899.	3,42	0,63 NH_4Cl = 0,42 Cl + 0,20 NH_3	0,26	0,124	0,10 (+ 0,08)	= — 33% NH_3 als dem Plus am Cl entspricht.
7. Febr. 1899.	3,59	θ	0,065	—	0,044 (+ 0,024) gegen den Normaltag.	—
Plus an NH_3 an den Versuchstagen					0,104	—
statt					0,124	
					— 0,020 = — 16,1 %	

33. Versuch.
Salmiakversuch. Ente 2490 g.

Datum	Trockengewicht der Excremente in g	Salmiak subcutan in g	Cl-Gehalt der Excremente in g	Hieraus berechneter NH_3-Werth in g	Beobachteter NH_3-Werth in g	Bemerkungen	$\overline{U}$ in g pro die
9. Juli 1898.	5,63	θ	—	—	0,118	—	1,53
10. Juli 1898.	9,08	0,628 = 0,41 Cl	0,144	0,069	0,216 (+ 0,098)	+ 41,8 % an NH_3	—

33. Versuch. (Fortsetzung.)

Datum	Trocken-gewicht der Excre-mente in g	Salmiak subcutan in g	Cl-Gehalt der Excre-mente in g	Hieraus berechne-ter NH_3-Werth in g	Beobach-teter NH_3-Werth in g	Bemerkungen	$\overline{U}$ in g pro die
11. Juli 1898.	5,63	θ	0,08	0,039	0,115	—	2,19
Summe a. d. beiden Versuchstagen			0,224	0,108	0,331	—	
Plus an NH_3 gegenüber dem Normaltag					0,095		
				statt	0,108		1,99
				somit	— 0,013 = — 12%		

34. Versuch. Salmiakversuch. 1050 g-Hahn.

Datum	Trocken-gewicht der Excre-mente in g	Salmiak per os in g	Cl-Gehalt der Excremente in g	Hieraus berechne-ter NH_3-Werth in g	Beobachteter NH_3-Werth in g	Bemerkungen
5.	2,36	θ	0,074	—	0,019	—
6.	3,42	0,64 = 0,42 Cl	0,335 (+ 0,261)	0,150 (0,125)	0,101 + 0,082 gegen den Normaltag.	= — 33,6% NH_3
7.	3,59	—	0,065	0,031	0,042 (0,023)	= — 25,8% NH_3
Summe a. d. beiden Versuchstagen			0,400	0,181	0,143	—
Plus an NH_3 gegenüber dem Normaltag					0,105	
Plus an Cl „ „ „				0,252 =	0,115 NH_3	
				somit	— 0,01 = — 8,6%	

Die beiden Salzsäureversuche zeigen, dass auf eine grosse Säuredosis (gleichgültig ob subcutan, ob per os eingeführt) eine nennenswerthe Ammoniakausscheidung erfolgt: 44 Proc. ja 94 Proc. des zur Ausscheidung gelangten Chlors konnten an Ammoniak gebunden sein. Erinnert man sich einerseits an den Befund von Walter[1]), der bei Hunden ein Plus an Ammoniak von 74 Proc. fand, anderseits der geringen Ammoniakmengen, die beim Kaninchen bei der gleichen Vergiftung zur Ausscheidung gelangen, so könnte man geneigt sein, den Vogelorganismus in einen Gegensatz zum Kaninchen zu stellen. Doch erscheint dies — abgesehen von dem Widerspruch einer solchen Auffassung mit allen früher mitgetheilten Thatsachen — aus folgendem bedeut-

1) Walter, l. c. S. 168.

samen Moment völlig unzulässig: Die Ammoniak- und Chlorausscheidung an den einzelnen Tagen gehen einander nie parallel, wie es sein müsste, falls das ausgeschiedene Ammoniak die Bedeutung einer Neutralisation der Säure hätte.

Diese Verhältnisse kommen in gleicher Weise bei den Salmiakversuchen zur Geltung. Da aber bei letzteren, ein Theil des in den Excrementen gefundenen Ammoniaks unverändert ausgeschiedenem Salmiak entstammen könnte, grosse Dosen Salmiak ferner durch Steigerung des Eiweisszerfalles (Rumpf) eine Steigerung der physiologischen Ammoniakzahl bewirken[1]), so ist gerade nach grossen Dosen Salmiak klare Uebersicht oder Deutung der Ammoniakausscheidung nicht möglich. Lassen wir den Versuch 30, wo eine relativ grosse Dose Salmiaks gereicht wurde, und es thatsächlich zur Ammoniakvermehrung gekommen ist, ausser Betracht, so können wir die Resultate der übrigen 4 wie folgt, zusammenstellen.

Versuchsnummer	31	32	33	34
Gegenüber dem Normaltag wurde ein Plus an NH_3 ausgeschieden, in g	0,12	0,104	0,095	0,105
Statt des aus der Cl-Zahl berechneten Ammoniaks	0,17	0,124	0,108	0,115
In %	— 29,3%	— 16,1%	— 12%	— 8,6 als berechnet.

So sehr sich auch die gefundenen Werthe den berechneten nähern, somit entsprechend den Angaben v. Knierim's (in seinem Versuch VIII wiedergefunden 0,079 g statt 0,081 g Salmiak) bei so kleinen Dosen von einer Zersetzung des Salmiaks in der Gesammtbilanz nichts in Erscheinung tritt, so ändert sich dieses Urtheil, wenn man, wie oben erwähnt, Cl- und NH_3-Ausscheidung an den einzelnen Versuchstagen in Betracht zieht. Dann decken sich die Werthe niemals, die beiden Stoffe werden unabhängig von einander ausgeschieden, der Salmiak muss somit gespalten worden sein.

Dazu kommt noch, dass die der Berechnung des Gesammtdurchschnittes zu Grunde gelegte Annahme einer constanten NH_3-Ausscheidung im Hunger noch weniger zutrifft (s. auch H. Schi-

1) Als Ausdruck der durch grosse Salmiakmengen bewirkten Stoffwechselstörungen ist auch die bereits v. Knierim bekannte Harnsäuresteigerung anzusehen (s. Versuch 30 und 33).



mansky)[1]), als die bei den Versuchen angenommene Constanz der Chlorausscheidung.

Wir möchten somit in dem annähernden Uebereinstimmen von resorbirtem und ausgeschiedenem Ammoniak keinen Gegengrund gegen das Bestehen einer Säurevergiftung bei Hühnern nach Salmiakdarreichung erblicken, sondern glauben vielmehr, dass es bei diesen Thieren überhaupt schwierig ist, aus dem NH_3-Gehalt der Excremente einen sicheren Schluss über die Ammoniakschicksale nach Salmiakfütterung, insbesondere nach Darreichung von hier allein entscheidenden, toxischen Dosen, zu ziehen. Die Aenderung der Blutdruckverhältnisse, die Verarmung des Blutes an Kohlensäure, die klinischen Erscheinungen, der Ausfall jeglicher Erscheinungen nach gleichzeitiger Alkalizufuhr, sowie endlich die constant beobachtete Unabhängigkeit der Cl und NH_3-Ausscheidung von einander begründen den Ausspruch: Auch der Vogelorganismus verfällt der Säurevergiftung nach Salmiakzufuhr. Eine Versuchsreihe, die Salmiakspaltung bei den verschiedenen Thierarten am isolirten Einzelorgan quantitativ zu prüfen, hat bisher keine entscheidenden Resultate gefördert.

Prag, Ostern 1899.

---

1) Schimansky, Zeitschrift f. physiol. Chem. Bd. III. S. 396.

III.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der k. k. deutschen Universität zu Prag.

II. Reihe.

9. Ueber Veränderungen regionärer Lymphdrüsen bei arteficiellen Hautentzündungen.

Von

Doc. Dr. **Rudolf Winternitz.**

I.

In einer früheren Arbeit[1]) habe ich die Extremitätenlymphe und die Lymphe des Duct. thoracicus mit Rücksicht auf die Vermehrung der Lymphkörperchen untersucht, um, wenn möglich, der Quelle der nach verschiedenen Eingriffen auftretenden Blutleukocytose näherzukommen.

Die in den Lymphgefässen beobachtete Vermehrung der Lymphelemente erschien jedoch nicht bedeutend genug, um die Leukocytenzunahme des Blutes zu erklären, und es ergab sich weiteres, dass eine Blutleukocytose auch eintritt, wenn der Abfluss der Lymphelemente ins Blut auf dem Wege des Duct. thoracic. gehemmt oder ganz unterbrochen wird.

An dem Gedanken festhaltend, dass eine Betheiligung der Lymphdrüsen an den Erscheinungen im Blute, sich werde nachweisen lassen, — wie sie ja auch für gewisse mit Leukocytenvermehrung einhergehende Erkrankungen ausser Frage gestellt ist, — (Leukämie) — wählte ich einen anderen Versuchsweg.

Würden nämlich in den Lymphdrüsen in ähnlicher Weise, wie dies für's Knochenmark und die Milz wahrscheinlich oder sicher ist, weisse Elemente direct aus dem Drüsengewebe in die capillare (venöse) Gefässbahn übertreten, so könnte eine Vermehrung von weissen Zellen im Blute unter Betheiligung der Lymphdrüsen entstehen, ohne dass in den aus der Drüse austretenden Lymphgefässen eine Vermehrung der Lymphkörper nachweisbar sein müsste.

1) Dieses Archiv Bd. XXXVI. S. 212.

Ich untersuchte deshalb das Blut von Lymphdrüsenvenen unter normalen Verhältnissen und einige Zeit, nachdem ich einen Entzündungsherd in dem Haut- und Unterhautgewebe, das dem Lymphbereich der betreffenden Drüse angehörte, gesetzt hatte.

Zu dem von mir erstrebten Resultate bin ich auf diesem Wege nicht gelangt, habe vielmehr eine unerwartete Erscheinung beobachtet, die den Inhalt der nachfolgenden Mittheilung bilden soll.

Versuchsanordnung.

Die Versuche wurden an Hunden von 10 bis 20 kg und darüber vorgenommen; junge, magere Hunde mit grossen weichen Pfoten wurden vorgezogen. Denn die entsprechenden Knielymphdrüsen, welche untersucht werden sollten, sind bei solchen Thieren grösser und nicht so häufig secundär verändert, die Drüsenvenen sind weiter, die Präparation gelingt leichter, als bei älteren, fettreichen Thieren.

Wie bei früheren Versuchen wurde eine 24stündige Hungerpause eingehalten, da die Zählung kleiner Leukocytenzahlen vor dem Versuch die Beurtheilung der Versuchsresultate erleichtert.

Vor dem Normalversuche wurde das betreffende Thier morphinisirt und aufgespannt; die eine von den Hinterpfoten wurde nicht angebunden, sondern im Hüftgelenk gebeugt und von einem Diener gehalten. Die Haut der Kniekehle wurde rasirt, hierauf mit einem Längsschnitte unter Abziehung der Wundränder mittels Häkchen die Drüse in der Kniekehle freigelegt und die Drüsenkapsel der Länge nach gespalten. Hierauf wurde nun die Oberfläche der Drüse, welche durch einen mässigen Druck von beiden Seiten etwas herausgedrückt wurde, nach Venen abgesucht, wobei solche Gefässe, die sich nur an der Oberfläche der Drüse verzweigten, nicht beachtet wurden, sondern nur jene, welche direct aus der Drüse selbst austraten.

Solcher Venenstämmchen wurden gewöhnlich 2—3 gefunden, eines am oberen Pole der Drüse, ein anderes mehr gegen den Hilus gelegen. Die Venen mussten so dick sein, dass eine Abnahme des Blutes mit dem Melangeur möglich schien.

Die mit 2 feinen Pincetten präparirte Vene wurde hierauf am peripheren Ende mit einer kleinen Klemmpincette abgeklemmt und nach sorglicher Abtrocknung der Drüsenoberfläche die Vene nahe bei dem Austritte aus der Drüse angeschnitten. Selbstredend wurde eine Verletzung des Drüsengewebes vermieden.

Die ersten Tröpfchen des durch die Abklemmung angestauten Blutes wurden weggewischt, hierauf mit dem Melangeur möglichst dicht an der blutenden Gefässmündung Blut aufgesogen und dann in der gewöhnlichen Weise (Verdünnung 1 : 20 1/3 Essigsäure) die Zahl der weissen Blutkörperchen im cbmm bestimmt. Die Blutentnahme wurde nach Bedarf noch ein- oder zweimal wiederholt.

Hierauf wurde rasch eine kleine Arterie in der Kniekehle, und zwar ein leicht zugänglicher kleiner Zweig eines Astes der Poplitea freigelegt und aus demselben Blut zur Zählung entnommen.

Die Ausführung des genannten Verfahrens gelang bei Normalversuchen meistens ohne besondere Schwierigkeit, bloss die Kleinheit der Thiere, resp. die Enge der Drüsenvene bildete oft ein Hemniss. Bei den Versuchen aber, bei welchen ein Entzündungsherd an der betreffenden Pfote gesetzt worden war, stellten sich Hindernisse in den Weg.

Wenn man nämlich bei den Thieren, denen man 1/4 bis 1/2 ccm gereinigten Terpentinöles in den Pfotenballen (eventuell auch in die Vorderseite der Pfote) eingespritzt hatte, nach ein oder mehreren Stunden unter den früher beschriebenen Versuchsbedingungen die Drüsenvenen freilegen wollte, fand man in der stärkeren Blutfülle des umgebenden Drüsengewebes und der sehr bedeutenden Lymphdurchtränkung desselben Schwierigkeiten. Die zu- und abführenden Lymphgefässe, das lymphführende Gewebe der Kapsel waren sehr angeschwollen, was die Präparation der Drüsenvenen, resp. das Erkennen derselben erschwerte. Auch schien der Umstand, dass die reichlich aus der Drüse fliessende Lymphe das Operationsfeld berieselte, eine isolirte Untersuchung des Drüsenvenenblutes illusorisch zu machen.

Durch reinliches Abpräpariren der Kapsel, Absaugen der Lymphe mit Fliesspapier und einiges Zuwarten gelang es denn doch meistens, ein möglichst trockenes Gebiet für die Blutabnahme zu gewinnen.

Bei Beurtheilung der Versuchsresultate wurde übrigens, wie später berichtet wird, auf die Bedeutung dieses immerhin in Betracht kommenden Versuchsfehlers Rücksicht genommen.

II. Versuche.

A. Normalversuche.

1. Hund.

Rechte Kniekehle:	Drüsenvene:	6000	Leukocyten
	kleine Arterie:	7904	„

2. 15300 g schwerer Hund.

10 h. 50 m.:	Drüsenvene:		
	I. Abnahme:	7992	Leukocyten
10 h. 55 m.:	II. „	8046	„
11 h. 5 m.:	kleine Arterie:	7895	„

3. 13 kg schwerer Hund.

10 h. 50 m.:	Drüsenvene rechts:	8154	Leukocyten
11 h.	kleine Arterie:	10508	„
11 h. 10 m.:	kleine Hautarterie:	9845	„

4. Derselbe Hund.

11 h. 55 m.:	Drüsenvene links:	15912	Leukocyten
12 h.	kleine Arterie:	16282	„

5. 30 kg schwerer Neufundländer.

10 h. 45 m.:	Drüsenvene:	10504	Leukocyten
10 h. 50 m.:	kleine Arterie:	10355	„

6. 15 kg schwerer Hund, der schon zu einem derartigen Versuch benutzt worden war; in der früher operirten Kniekehle noch eine tiefe, secernirende Wunde.

Drüsenvene:	13264	Leukocyten
kleine Arterie:	13816	„
	13916	„

Die voranstehenden Versuche zeigen, dass innerhalb kleiner Zeitintervalle die Zahl der weissen Blutkörperchen in der Vene einer Lymphdrüse mit jener einer benachbarten kleinen Extremitätenarterie ziemlich übereinstimmt. Zweimal (Versuch 1, 3) wurden Unterschiede, die bis 25 Proc. betrugen, zu Ungunsten des venösen Blutes beobachtet. Dieses letztere Verhalten zeigte sich auch in vier anderen Versuchen, und zwar in noch höherem Grade. Allein, da verschiedene Umstände, wie z. B. eine längere Pause zwischen der Blutabnahme an vene und arterie oder Gerinnselbildung im Melangeur bei Aufsaugung des venösen, leichter stockenden Blutes das Resultat zu Ungunsten des venösen Blutes in diesen Versuchen[1]) beeinflussten, welche störenden Factoren in den früher angeführten Normalversuchen nicht vorhanden waren, so glaube ich an dem Satze festhalten zu sollen, dass beim Normalthier das Drüsenvenenblut mit dem Blut ungefähr gleich grosser Arterien bezüglich der

1) Die an meinen Normalversuchen einigemal beobachtete Verminderung könnte das Resultat in den später mitzutheilenden pathologischen Versuchen in quantitativer Hinsicht einzuschränken geeignet sein. Es sind eben derartige Versuche schon nicht mehr als Normalversuche anzusehen, resp. die oben genannten und andere störenden Factoren beim Versuch in die Reihe pathologischer Momente zu zählen.

Zahl der Leukocyten in einem bestimmten Zeitmomente übereinstimme. —

B. Versuche nach Terpentininjection.

1. 38 kg schwerer Hund.

9 1/2 h. Vorm. 1/2 ccm Terpentinöl in die Pfote.
10 1/2 h. Drüsenvene I. Abnahme: 5638 Leukocyten
10 h. 50 m. II. " 4909 "
11 h. kleine Arterie: 12029 "

2. 20 kg schwerer Hund.

6 h. 45 m. Vorm. Bauchhautvene vor dem Versuch: 14892 Leukocyten
hierauf 1/4 ccm Terpentinöl in die rechte Pfote.
Drüsenvene: 10397 Leukocyten
kleine Arterie: 29252 "
Haut: 23004 "

3. 13 kg schwerer Hund.

6 h. 45 m. Vorm. (vor dem Vers.): 10721 Leukocyten
7 h. 10 m. Injection v. 1/4 ccm in die rechte Pfote
10 h. 55 m. Drüsenvene rechts: 5668 Leukocyten
11 h. 5 m. kleine Arterie rechts: 7440 "
11 h. 20 m. Haut: 13064 "
11 h. 45 m. Drüsenvene links: 18374 "
kleine Arterie links: 16309 "

4. 10 kg schwerer Hund.

8 h. Vorm. (vor dem Vers.) Hautv.: 11830 Leukocyten
8 h. 15 m. 1/4 cm in die Pfote
11 h. 30 m. Drüsenvene I. Abnahme: 5992 "
" II. " 4699 "
40 m. kleine Arterie: 9129 "
45 m. Haut: 10543 "

5. 11 kg schwerer Hund.

8 h. 5 m. Vorm. (vor dem Vers.) Hautvene: 17274 Leukocyten
9 h. 0,3—0,4 ccm Terpentinöl in die Pfote
11 h. 45 m. Drüsenvene: 15233 Leukocyten
12 h. kleine Arterie: 14755 "

6. 27 kg schwerer Hund.

8 h. 30 m. Vorm. (vor dem Vers.) Hautvene: 15477 Leukocyten
9 h. 5 m. 1/4 ccm Terpentinöl in die Pfote
11 h. 30 m. Drüsenvene: 13561 Leukocyten
kleine Arterie: 15762 "

7. 28 kg schwerer Hund.

7 h. 15 m. Vorm. 0,6 ccm Terpentinöl in die Pfote		
12 h. Drüsenvene:	34506	Leukocyten
12 h. 2 m. kleine Arterie:	40224	„

8. 30 kg schwerer Hund.

7 h. Vorm. Injection von Terpentinöl in die Pfote		
11 h. Drüsenvene:	19016	Leukocyten
11 h. 20 m. kleine Arterie:	25408	„

9. 25 kg schwerer Hund.

6 h. 45 m. Vorm. Injection von 0,6 Terpentinöl in die Pfote		
11 h. 25 m. Drüsenvene:	11275	Leukocyten
11 h. 35 m. kleine Arterie:	27446	„

Ueberblickt man diese Versuche, so ist ein Unterschied zwischen arteriellem und venösem Blute an der pathologisch veränderten Extremität ersichtlich. Nur in einem von den mitgetheilten 8 Versuchen — Versuch Nr. 5 — war die Zahl der Leukocyten in der Drüsenvene und einer kleinen Extremitätenarterie eine fast gleiche, in den übrigen jedoch war sie in der ersteren kleiner als in der Arterie.

Im 6. und 7. Versuche bewegte sich dieser Unterschied innerhalb der Fehlergrenzen der Methode (15 u. 14 Proc.), im 3. und 8. Versuche betrug er 23, resp. 25 Proc., im 4. Versuche 45 Proc., im 1., 2. und 9. Versuche 56, 60 und 59 Proc. zu Ungunsten des venösen Blutes.

Auffallend gestaltete sich ausserdem die im 3. Versuch vorgenommene Untersuchung des Blutes an der nicht injicirten Hinterextremität; die Leukocytenzahl in einer Drüsenvene war grösser als jene in der Arterie gefundene.

Bei drei der mitgetheilten Versuche ist auch die Zahl der Leukocyten in einem Hautgefäss bestimmt worden, in zwei von diesen (Versuch 2 und 3) ist das beginnende oder bereits deutliche Auftreten der Leukocytose unverkennbar. Ein Vergleich mit den ungefähr zur gleichen Zeit in den Drüsenvenen der injicirten Extremitäten erhobenen Zahlen lässt sofort eine Betheiligung der regionären Drüsen an der Blutleukocytose ausschliessen. Es erscheint somit, wenn man Arterien- und Drüsenvenenblut vergleicht, die Thatsache festgestellt, dass das Blut während des Durchtrittes durch die dem Entzündungsgebiet entsprechende (regionäre) Drüse Leucocyten verliert.

Zur Sicherstellung dieser Thatsache war die Ausschliessung einer Fehlerquelle nöthig, auf die bei der Angabe der Versuchsmethode hingewiesen worden war. Es ist dies die Möglichkeit, dass bei den Terpentinversuchen die reichlich aus dem Entzündungsherde durch die Lymphgefässe abgeführte und an der Drüsenoberfläche quellende Lymphe bei der Aufsaugung des Drüsenvenenblutes sich dem letzteren beimischt und die Zählung der weissen Blutkörperchen beeinflusst. Einen ähnlichen, die Zahl der letzteren verringernden Einfluss müsste es auch haben, wenn innerhalb der Drüse selber die vermehrte Lymphe aus den Lymphräumen austreten und in die venöse Bahn aufgenommen würde.

Diese Einwände zu prüfen, machte ich die gleichzeitige Zählung der rothen und weissen Blutkörperchen im Blute der Drüsenvene und einer kleinen Extremitätenarterie.

a. Normalversuche.

1. 30 kg schwerer Neufundländer.

10 h. 45 m.	Drüsenvene:	10 564 Leukocyten
10 h. 48 m.	"	6 040 000 Erythrocyten
10 h. 50 m.	kleine Arterie:	10 355 Leukocyten
		6 420 000 Erythrocyten.

2. 25 kg schwerer Hund.

10 h. 58 m.	Drüsenvene:	16 649 Leukocyten
11 h. 01 m.	"	8 600 000 Erythrocyten
11 h. 6 m.	kleine Arterie:	13 277 Leukocyten
		7 810 000 Erythrocyten.

b. Versuch nach Terpentininjection.

1. 25 kg schwerer Hund.

6 h. 45 m.	Injection von 0,6 Terpentinöl in die linke Pfote, und zwar sowohl in den Ballen als in den Fussrücken: zur Zeit des Versuches daselbst starke Anschwellung.	
11 h. 25 m.	(Erst nach längerem Suchen in dem sehr fettreichen Gewebe) gelingt die Abnahme aus der Drüsenvene:	11 275 Leukocyten
11 h. 38 m.	rote	7 730 000
11 h. 35 m.	kleine Arterie: (verhältnissmässig grosser Zweig der Cruralarterie) in der Kniekehle	27 446 Leukocyten
	rote	6 600 000

In ähnlicher Weise verliefen zwei andere Terpentinversuche; in dem einen von diesen wurde die Zahl der Erythrocyten in der Vene ebenfalls etwas grösser befunden, als in der Arterie. (In dem zweiten war sie wohl kleiner, jedoch nur weniges.)

Somit ist sichergestellt, dass die Verminderung der Zahl der Leukocyten, welche wir im Drüsenvenenblute während einer Entzündung der Pfote erhoben haben, nicht als Folge einer Verdünnung des Blutes angesehen werden kann.

Es erscheint somit die früher angeführte Annahme, dass auf dem Wege von Arterie zur Vene in unseren Versuchen Leukocyten verloren gehen, als berechtigt.

III. Histologische Untersuchung der Drüsen.

Diese Anschauung gewinnt durch die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der betreffenden Drüsen eine Stütze. Die regionären Lymphdrüsen wurden mehrere (6—24) Stunden nach der in die Pfote gemachten Terpentininjection exstirpirt und untersucht; ebenso die symmetrisch gelegenen der zweiten nicht injicirten Hinterextremität. Bei zwei von den untersuchten Thieren ist vor der Tödtung eine Injection der Gefässe mit löslichem Berlinerblau vorgenommen worden. Die Fixirung der lebenswarmen, dem Thiere exstirpirten Drüsen geschah in Alkohol, Sublimatplatinchlorid oder Flemming'scher Lösung, die Einbettung in Celloidin oder Paraffin, die Färbung der Schnitte in Hämatoxylin, Cochenillealaun, van Gieson'scher Lösung[1]) oder starker Saffraninlösung.

Schon makroskopisch boten die beiderseitigen Drüsen beträchtliche Unterschiede.

Diejenigen auf der injicirten Seite sind geschwollen und können nach mehreren (6—24) Stunden die doppelte Grösse der normalen erreichen.

Das ganze umliegende Fettgewebe und die Drüse selbst wird succulenter, blut- und lymphreicher.

Die Venen an der Oberfläche der Drüsen scheinen anfänglich dicker zu werden, und beim Anschneiden entleert sich reichlich Blut aus ihnen; doch ändert sich dies häufig nach mehreren Stunden, und gelang es mir in manchen Versuchen, 6—8 Stunden nach der Terpentininjection, nicht, durch Anschneiden derselben Blut zur Zählung zu erlangen.

Nach 24 Stunden findet man öfters zu- und abführende Lymphgefässe thrombosirt. Schneidet man die Drüsen an, so erscheinen Theile der Cortical-, Mark- und Hilussubstanz dunkellivid-roth; bei manchen Drüsen trat später überdies eine eigenthümlich gelbe Ver-

1) Vorfärbung der Kerne mit Hämatoxylin, Nachfärbung mit einem Pikrinsäure-Säurefuchsingemisch.



färbung von Drüsenpartien auf, die von der normalen Follikelfarbe der symmetrischen normalen Drüse unterschieden war.

Die histologischen Verhältnisse der Kniedrüsen der nicht injicirten Seite ergaben bezüglich Kapsel, Trabekelsubstanz, Lymphsinus und -follikel nichts Abnormes.

Dagegen wurde auf der Seite der Terpentininjectionen beobachtet:

Die Kapsel ist stückweise sehr verändert, ihre Züge verbreitert, sowohl das Fettgewebe als die den Lymphsinus anliegenden Faserzüge von einem massenhaften Infiltrate durchsetzt, welches aus vielkernigen Rundzellen, Kernen von mannigfacher Grösse und Form und zahlreichen Chromatinresten besteht. In Präparaten von Drüsen, welche 24 Stunden nach der Injection exstirpirt wurden, finden sich Blutungen, die das Gewebe der Kapsel infiltriren.

In den Lymphsinus tritt das Reticulum, welches die normale Seite deutlich bietet, etwas zurück. Auch sie zeigen eine Anfüllung mit zum Theil abnormem Zellinhalt.

Zum kleineren Theile finden sich normale, einkernige Lymphocyten mit gut färbbarem Kern, reichlich sind dagegen multinucleäre Rundzellen mit verzerrten, häufig schlecht färbbaren Kernen. Daneben sind zahlreiche, stark geblähte Zellen mit bläschenförmigen, blassen Kernen, resp. vielkernige Zellgebilde vorhanden. Die Kerne in den letzteren stellen wohl Einschlüsse von zerfallenen Leukocyten, eventuell rothen Blutkörperchen dar. Dafür spricht die Farbe und die Form der Einschlüsse; erstere ist nämlich häufig gelbroth. Manche der grossen Zellen der Lymphsinus enthalten auch diffus aufgelösten rothen Blutfarbstoff in ihrer Substanz. Die kernartigen Einschlüsse dieser Zellen scheinen übrigens in letzteren zu degeneriren oder in einem Auflösungszustand aufgenommen zu sein, da an ihrer Stelle vielfach vacuolenartige lichte Räume in den Zellen vorhanden sind.

Die Trabekel zeigen ähnliche Veränderungen wie die Kapselsubstanz. Sie erscheinen reichlich zellig infiltrirt.

Die eigentlich drüsigen Formationen, Follikel sowohl als Lymphstränge zeigen sich an den pathologischen Stellen insofern sehr verändert, als die Zellen vielfach vom Typus der mononucleären Lymphocyten abweichen. Es sind nämlich auch in diesen Theilen sehr viele polynucleäre Rundzellen und Chromatinpartikel verschiedener Form und Grösse als Reste der färbbaren Kernsubstanz vorhanden, und viele Lymphocyten erscheinen ebenso wie ihre Kerne verblasst. Die Färbbarkeit, d. i. die chemische Beschaffenheit ganzer

Partien der Drüsensubstanz ist eine geänderte. Sowohl die Zellleiber, als die Kerne lassen die Hämatoxylinfärbung, bei Säurenachbehandlung rasch schwinden, so dass sie durch die van Gieson'sche Färbung, auch bei kurzer Einwirkung des Säurefuchsin-Pikrinsäuregemisches gelb oder gelbbraun werden, in auffallendem Gegensatze zu den entsprechenden Partien der normalen Drüsen, welche die Kernfärbung mit Hämatoxylin sehr schön zeigen.

Schwere Veränderungen der Blutcirculation erhellen aus mehrfachen Befunden in den Gefässen und um dieselben. Sowohl in der Kapsel als in den Randpartien der Follikel sind Gefässpartien von dichtgedrängten Blutkörperchenmassen ausgefüllt und die Umgebung solcher Gefässe und anderer erscheint durch aufgelösten rothen Blutfarbstoff verfärbt.

Weitgehendste Veränderungen weisen Präparate aus einer Drüse 24 Stunden nach der Injection auf. Hier sind ausgedehnte Partien der Drüse durch Nekrose zu Grunde gegangen, die histologischen Unterschiede zwischen den einzelnen Elementen, Drüse — Follikel, Lymphstrang und Lymphsinus, — vollständig verwischt, und in dem gar nicht mehr färbbaren Gewebe nur Chromatinreste von verschiedenster Form und Grösse sichtbar. An anderen Stellen sind massenhafte Blutungen vorhanden, weiteres bezeichnen rothe Thromben die Lumina der sonst nicht mehr unterscheidbaren Gefässe.

Die geschilderten histologischen Befunde ergeben somit das Bild verschieden hochgradiger, bis zur Nekrose fortschreitender Entzündung der Lymphdrüse; dieselbe erklärt sich daraus, dass mit der aus dem Entzündungsbereich der Pfote fliessenden Lymphe neben massenhaften Leukocyten (Lassar, ich) und Zerfallsstoffen genügend viel Reizstoff in die Drüse gelangt, um auch hier eine Entzündung zu erzeugen.

Es kommt durch die Eigenschaften des Reizstoffes und durch die directe Beeinflussung der Gefässwände zum massenhaften Austritt von Leukocyten aus den Gefässen der Drüse und schliesslich zur vollständigen Stase in den stark afficirten Gefässen.

Diese Vorgänge müssen zur Erklärung der von uns beobachteten Verminderung der Leukocyten in den Venen herangezogen werden. Letztere würde sich als das Ergebniss zweier Processe darstellen, welche sich aus der Anwesenheit des Reizstoffes in der Drüse erklären. 1. Der Emigration der weissen Blutzellen oder wenigstens der bei der Entzündung stattfindenden Gefässwandstellung der Leukocyten. Da es aber kaum angeht, die beträchtlichen numerischen

Grade der Verminderung auf die Emigration allein zu beziehen, so liegt es nahe, auf einen zweiten Factor, der sich mit dem ersten combinirt und an der eintretenden Thrombose einen grossen Antheil haben dürfte, zu recurriren. Es ist dies die Nekrose erzeugende Eigenschaft des benutzten Reizstoffes, welcher ins Blut der Drüsengefässe aufgenommen eine directe Zerstörung von weissen Elementen herbeiführen oder letztere so weit schädigen kann, dass sie bei den Zählungsmanipulationen zu Grunde gehen (zerfallen). Ich habe, um diesen möglichen Factor zu beurtheilen, normales Blut in der üblichen Menge mit der zehnfachen Menge einer sehr verdünnten Terpentinkochsalzlösung (10 Tropfen Ol. terebintinae auf 120 ccm physiologischer Kochsalzlösung, geschüttelt und filtrirt) im Melangeur vermischt, geschüttelt und zur Zählung verwendet. Der Mischflüssigkeit waren einige Tropfen einer concentrirten Methylenblaulösung behufs Färbung der Leukocyten zugefügt worden, was nöthig ist, weil die Erythrocyten in der Terpentinlösung nicht zu Grunde gehen. Parallel mit dieser Zählung wurde auch eine Zählung mit 1/3 Essigsäure in der gewöhnlichen Weise angestellt. Die Melangeurprobe mit der Terpentinblutmischung, welche nach kurzem Schütteln zur Zählung gelangte, zeigte eine derartige hochgradige Verminderung der Leukocyten, dass von einer Auszählung abgestanden wurde. Die Parallelprobe mit Essigsäure gab 14,306 Leukocyten.

In einem zweiten Versuch, wo die Melangeurprobe eine halbe Stunde (am Motor) geschüttelt worden, wurde in der Terpentinblutmischung kein Leukocyt gefunden, die Essigsäuremischung ergab ungefähr 12000 Leukocyten. Diese Versuche stützen die Annahme der directen Einwirkung des Terpentins auf das Blut, namentlich wenn man bedenkt, dass die Strömungsgeschwindigkeit in den Capillaren der Drüse oder ihrer Kapsel durch die Gefässwandstellung der Leukocyten verringert werden muss.

Da die Transportbedingungen für die rothen Blutkörperchen, welche zumeist den axialen Blutstrom einnehmen, günstigere sind, als für die weissen, so erklärt sich, dass die Zahl der Erythrocyten wenigstens in gewissen Stadien der zur Nekrose führenden Entzündung sich nicht vermindert hat. Ob dies bei der Untersuchung in noch späteren Zeitpunkten so geblieben wäre, will ich nicht behaupten.

Aehnlich stauend auf die Circulation, wie Randstellung der Leukocyten und Nekrose, muss der reichliche zellige Inhalt der Lymphgänge und -sinus wirken, welcher durch Transport von der Pfote mit der Dauer der Versuche immer beträchtlicher wird.

Dass unsere Zahlen bezüglich der procentischen Verminderung der Leukocyten im venösen Blute keine Constanz zeigen, erklärt sich ungezwungen daraus, dass die aus den Drüsen austretenden Venen ebensowohl aus erkranktem wie aus relativ gesundem Capillargebiete entspringen und so die Unterschiede sich zum Theile ausgleichen.

Ich habe im Vorausgehenden stets von Drüsenvenen gesprochen. Ich muss diesbezüglich bemerken, dass diese Bezeichnung nicht stricte in dem Sinne verstanden werden darf, als wäre bloss aus dem drüsigen Antheil Blut zur Untersuchung gewählt worden. Dies ist aus technischen Gründen nicht möglich. Doch da nur Venen genommen wurden, die aus dem Drüsenparenchym als Ganzem zu stammen schienen, weiters pathologische Veränderungen gleicher Art an Kapsel und Drüsenparenchym sich fanden, so dürfte sich die Verminderung der Leukocyten auch finden, wenn es gelingt, Blut bloss aus dem Drüsenhilus zu erhalten. Es war zu vermuthen, dass auch bei Untersuchung weiterer entzündeter Organe, bevor letztere nekrosiren, ähnliche Resultate sich ergeben werden, falls nur die Blutentnahme aus Venen ermöglicht ist, welche bloss aus dem veränderten Gewebe kommen. Ich habe am Kaninchenohr, das ich durch Terpentininjection in Entzündung versetzt hatte, Zählungen angestellt, doch habe ich bei einigen Versuchen die oben beschriebene Verminderung der Leukocyten im Venenblute nicht beobachten können. Es scheinen somit besondere Bedingungen bei den Drüsen mitzuspielen.

Bei Durchsicht der Litteratur fand ich die Angabe von v. Limbeck[1]), welcher über eine Verminderung der Leukocyten in grossen Venenstämmen berichtet, welchen Blut aus entzündeten Gewebstheilen zuströmte. Seine Zahlen scheinen sich jedoch in den Grenzen der Versuchsfehler zu bewegen. v. Limbeck findet auf Grund dieser Befunde einen Zusammenhang von Leukocytenvermehrung im Blute und der Bildung entzündlicher Exsudate.

Aus meinen Zahlenbefunden möchte ich den Schluss ziehen, dass Einflüsse, welche eine Stockung der Blutsäule (Thrombose) unter Begünstigung der Wandstellung, resp. Emigration der Leukocyten in den Capillaren und directer Schädigung der weissen Blutkörperchen setzen, in gewissen Stadien eine nachweisbare Verminderung der Leukocyten im Blute der zugehörigen kleinen Venen herbeiführen. Diese Verminderung erscheint, auch bei Berücksichtigung der bei den Normalversuchen angeführten Versuchsfehler, zu beträchtlich, als dass sie nur durch die Fehler der Zählmethode und der sonstigen Versuchstechnik erklärt werden könnte.

1) v. Limbeck, Zeitschr. f. Heilkunde Bd. X. S. 392 ff. 1889.

IV.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

146. Ueber die Nucleïnsäure aus der Lachsmilch.

Von

O. Schmiedeberg.

Die eingehenden Untersuchungen von Miescher über die Lachsmilch haben es zum erstenmale möglich gemacht, die elementare Zusammensetzung einer Nucleïnsäure durch eine Formel auszudrücken [1]), was bekanntlich bis dahin nicht gelungen war [2]). Jetzt konnte an die weitere Erforschung der Natur dieser interessanten und wichtigen Verbindung gedacht werden. Der Wunsch, für diesen Zweck das von Miescher in reichlicher Menge hinterlassene und in meine Hände gelangte Material zu verwerthen, gab die Veranlassung zu den nachstehenden Untersuchungen.

Die von mir vorgenommene Berechnung einer Formel führte zu der Vermuthung, dass die von Miescher dargestellten und analysirten Nucleinsäurepräparate nicht frei von Protamin waren. Directe, von mir ausgeführte Untersuchungen bestätigten diese Vermuthung. Der durch diesen Protamingehalt bedingte Fehler für die Analysenwerthe der Nucleïnsäure konnte zwar bei der Berechnung der Formel eliminirt werden, allein für die weiteren Untersuchungen mussten völlig protaminfreie Präparate zur Anwendung kommen, da im anderen Falle auf die Erlangung klarer Resultate nicht zu hoffen war.

Die völlige Entfernung des Protamins gelang in der Weise, dass es durch eine unorganische Base ersetzt wurde. Sehr geeignet erwies sich für diesen Zweck das Kupfer, so dass es sich also um die Darstellung von nucleïnsaurem Kupfer handelte.

1) Physiolog.-chem. Untersuchungen über die Lachsmilch. Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. XXXVII. S. 100. 1896.

2) Vergl. A Kossel, Nucleïnstoffe; in Liebreich's Encyklopädie III. Bd.

Zuerst führte das Kupfer-Kaliverfahren zum Ziele, das von mir bei den Untersuchungen über die Chondroitinschwefelsäure ausgearbeitet und seitdem in meinem Laboratorium auch in anderen Fällen mit Erfolg angewendet worden ist. Es beruht dieses Verfahren darauf, dass die Kupferverbindungen zahlreicher Stoffe in kalihaltigem Alkohol unlöslich sind, während kupferhaltige eiweissartige Stoffe, sowie auch das Protamin, darin mit der bekannten Biuretfarbe gelöst bleiben, d. h. aus ihren wässerigen, alkalischen Lösungen durch Alkohol nur sehr schwer gefällt werden.

Bei der Darstellung der Kupferverbindungen nach diesem Verfahren ergab sich, dass die Nucleïnsäure in neutraler und nicht zu stark alkalischer Lösung sehr beständig ist und selbst in der Siedehitze keine oder wenigstens keine leichte und rasche Zersetzung erleidet, und dass sie, auch bei Gegenwart von Kupfer, aus ihren alkalischen Lösungen durch Essigsäure nicht gefällt wird, oder umgekehrt, in frisch gefälltem Zustande sich in Kaliumacetat leicht löst. Auf Grund dieser Erfahrungen gelang es dann, die Nucleïnsäure auch ohne das Kupfer-Kaliverfahren von Protamin und Eiweissstoffen zu befreien und in die Kupferverbindung überzuführen.

Bemerkt muss noch werden, dass für diese Darstellung, wie für die anderer analysenreiner, amorpher Präparate, einige Uebung und Erfahrung erforderlich ist, die indessen jeder leicht erlangen wird, der auch nur während weniger Semester in einem biologisch-chemischen Laboratorium sich für solche Untersuchungen vorbereitet hat.

I. Darstellung und Analyse der Kupferverbindungen der Nucleïnsäure.

1. Darstellung mittelst des Kupfer-Kaliverfahrens nach vorheriger theilweiser Entfernung des Protamins durch verdünnte Salzsäure.

Als Material für die Darstellung des nucleïnsauren Kupfers nach diesem Verfahren diente theils frischer Lachshoden, den ich der Gefälligkeit der um die Miescher'schen Untersuchungen so verdienten Firma Glaser in Basel verdanke, theils trockene, bereits jahrelang aufbewahrte Lachsmilch aus dem Nachlass von Miescher. Zuerst wurde das alte, trockene Material verarbeitet, um an diesem die Eigenschaften der Nucleïnsäure kennen zu lernen. Die Hauptschwierigkeit, die dabei zu überwinden war, bestand darin, dass dieses Material jene von mir beschriebene, anscheinend esterartige,

feste Verbindung von Nucleïnsäure mit Protamin enthielt[1]), die zwar in weit geringerem Maasse, aber doch in gleicher Weise wie die Nucleïnsäure in Alkalien löslich und aus diesen Lösungen durch Säuren fällbar ist und deren Entfernung nur nach langwierigen Versuchen gelang. Etwas leichter gestaltete sich die Darstellung aus dem frischen Sperma, die in folgender Weise ausgeführt wurde.

Die Lachshoden, welche mir die Firma Glaser am 28. Nov. 1897, in Eis verpackt, übersandt hatte, gehörten verschiedenen Entwickelungsstufen an, doch waren alle nur sehr wenig blutig. Sie wurden zunächst mit der Hand zerdrückt und zerknetet und die Milch sodann mittels gelinden Druckes durch ein Leinentuch gepresst und in dieser Weise von dem Bindegewebe, den Gefässen und zum Theil auch vom Fett befreit. Dann erfolgte die Trennung der Köpfe von den Schwänzen und ihre Isolirung in der von Miescher beschriebenen Weise[2]) durch Waschen mit Wasser in der Centrifuge. Die Köpfe bildeten nach dieser Behandlung eine blendend weisse, schlammartige Masse, die zur theilweisen Entfernung des Protamins durch Decantiren oder durch Centrifugiren drei- bis viermal mit Salzsäure von 0,8 Proc. ausgezogen wurde.

Der Versuch, aus diesen mit Salzsäure extrahirten, frischen Köpfen, in der von Miescher[3]) für das in Alkohol erhärtete Material beschriebenen Weise, die Nucleïnsäure durch Ausziehen mit verdünnter Kalilösung darzustellen, gelang nicht, weil selbst bei so geringem Zusatz von Kali, dass die Masse nicht alkalisch, sondern bloss neutral oder sogar noch merklich sauer reagirte, der flüssige Antheil eine so stark schleimige oder gallertartige Beschaffenheit annahm, dass auch bei starker Verdünnung ein Abfiltriren von Flüssigkeit nicht möglich war.

Bei der weiteren Verarbeitung ist es daher zweckmässig, zur Einschränkung der Quellung die Köpfe mit etwas Kupferacetatlösung zu vermischen und dann mit Wasser auszuwaschen. Die Köpfe verbinden sich dabei mit Kupfer. Nach dieser Verkupferung rührt man sie mit dem mehrfachen Volum Wasser an, fügt eine reichliche Menge concentrirter Kalilösung hinzu und lässt so lange unter öfterem Umrühren stehen, bis die Flüssigkeit infolge der Auflösung der Köpfe eine schleimige Beschaffenheit angenommen hat. Ist die Masse zu consistent so verdünnt man sie mit Wasser, fügt auch wohl noch Kalilauge hinzu und vermischt sie

1) Physiolog.-chem. Untersuchungen über die Lachsmilch, a. a. O. S. 144 und 147.

2) Physiolog.-chem. Untersuchungen über die Lachsmilch, a. a. O. S. 127 und 128.

3) Physiolog.-chem. Unters. u. s. w., a. a. O. S. 110.



dann ganz allmählich erst mit verdünntem und dann mit so viel concentrirtem Alkohol, dass ein teigartiger Niederschlag von nucleïnsaurem Kalium-Kupfer entsteht, der meist nur schwach violett oder bläulich-violett gefärbt ist, während die alkoholische Flüssigkeit, welche das Protamin und Reste von Eiweissstoffen enthält, eine mehr oder weniger tief violette Färbung zeigt.

Man giesst die Flüssigkeit von dem Niederschlag ab, löst den letzteren unter Zusatz von Kali in nicht zu viel Wasser, fällt abermals mit Alkohol und wiederholt diese Operationen so lange, bis die über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit keine Violettfärbung mehr erkennen lässt. Der Niederschlag selbst ist in der Regel durch einen kleinen Rest von nucleïnsaurem Protamin schwach röthlich gefärbt. Es ist nicht ganz leicht, diesen Rest von Protamin zu entfernen. Das letztere geht schwerer in die alkoholische Lösung über, wenn diese zu wenig Kupfer enthält. Ist der Niederschlag durch das öftere Umfällen schliesslich zu kupferarm geworden, so löst man ihn in der angegebenen Weise in Wasser auf, neutralisirt die Lösung mit Essigsäure, fügt etwas Kupferacetat hinzu, macht sie stark alkalisch, klärt durch Centrifugiren und fällt schliesslich wieder durch Alkohol. In dieser Weise gelingt es, die letzten Spuren von Protamin zu entfernen.

Sodann vermischt man den Niederschlag, aus dem das Kupfer bis auf einen geringen Rest in Form der Protaminverbindung entfernt ist, mit dem 10—20fachen Volum Wasser, aber ohne Kali. Er quillt dabei stark auf und bildet schliesslich eine gallertartige Masse die durch Neutralisiren mit Essigsäure, Verdünnen mit Wasser und Zusatz von Kaliumacetat in der Regel in eine Lösung umgewandelt werden kann. Zuweilen aber bleiben gallertige Massen ungelöst. Diese bringt man durch einen Zusatz von Kali in Lösung und neutralisirt dann mit Essigsäure. Selbst bei Zusatz der letzteren bis zu ziemlich stark saurer Reaction erfolgt keine Fällung, weil die Nucleïnsäure in den Acetaten der Alkalien löslich ist.

Die in dieser Weise erhaltene Lösung ist meist völlig klar und kann dann, allenfalls nach vorherigem Filtriren, unmittelbar, wie unten angegeben, mit Kupferchlorid gefällt werden. Erscheint sie dagegen durch äusserst fein suspendirte Theilchen etwas getrübt, so muss sie vorher scharf centrifugirt werden, wobei die trübenden Bestandtheile, die durch jedes Filter dringen, sich fest am Boden der Centrifugircylinder absetzen. Hierauf fällt man aus der klaren oder zuweilen schwach opalisirenden Lösung die Nucleïnsäure durch Salzsäure aus. Sie wird dadurch von Zersetzungsproducten befreit,

falls solche unter der Einwirkung des Kalis entstanden sein sollten. Diese werden durch Salzsäure nicht gefällt und bleiben deshalb in Lösung.

Die gefällte, kupferarme Nucleïnsäure bildet eine zähe, kautschukartig dehnbare, teigige Masse. Man löst sie in ganz verdünnter Kalilauge, was wegen der angegebenen Beschaffenheit des Niederschlages nur sehr langsam erfolgt und beständiges Umrühren erfordert. Nach dem Ansäuern mit Essigsäure ist die Lösung in der Regel klar und trotz des Kupfergehalts wasserhell; nur zuweilen zeigt sie einen Stich ins Gelbliche. Man filtrirt sie der Sicherheit wegen und versetzt sie dann in reichlichem Ueberschuss mit einer nicht zu concentrirten, vorher filtrirten Lösung von chemisch-reinem Kupferchlorid. Die Nucleïnsäure wird dabei als Kupferverbindung in Form eines flockigen Niederschlages gefällt. Die Lösung der Nucleïnsäure darf aber beim Zusatz von Kupferchlorid nicht zu schwach sauer sein, weil sonst basische Acetate oder Chloride des Kupfers mitgefällt werden. Man wende von der Kupferchloridlösung einen grossen Ueberschuss an, damit ein völlig kalifreier Niederschlag entsteht. Diesen sammelt man sofort auf einem gehärteten Filter und wäscht unter wiederholtem Umrühren so lange mit Wasser aus, bis Waschwasser und Niederschlag völlig chlorfrei geworden sind. Bei grösseren Mengen des letzteren sind dazu 2—3 Tage erforderlich. Die Kupferreaction des Waschwassers hört früher als die Chlorreaction auf. Dann setzt man das Auswaschen mit Alkohol fort und entfernt schliesslich diesen mit Wasser. Letztere Operation darf nicht unterlassen werden, weil beim Trocknen amorpher, alkoholfeuchter Stoffe der Alkohol zuweilen mit letzteren fest verbunden bleibt. Der Niederschlag wird dann am zweckmässigsten zunächst bei gelinder Wärme und unter öfterem Umrühren und Zerreiben an der Luft getrocknet, weil man in dieser Weise ein feines lockeres, grünes Pulver erhält, während die Masse beim raschen Trocknen eine hornartige Beschaffenheit annimmt und sich kaum noch fein zerreiben lässt.

Die Darstellung der Kupferverbindungen der Nucleïnsäure aus alter, trockener Lachsmilch erforderte eine intensivere Behandlung mit Kupfer und Kali und ein häufigeres Centrifugiren der Flüssigkeiten, als bei der Darstellung aus dem frischen Material nöthig war. Die trockene, kalkartige, pulverige, mit etwas grösseren Klumpen untermischte, gelblich weisse Masse, welche meist aus den ganzen Testikeln bestand, wurde nach der Extraction mit Salzsäure viele Male in der angegebenen Weise mit Kupfer und Kali behandelt. Als nur noch ein geringer Rest biuretreagirender Substanzen zurück-

geblieben war, wurde die alkalische Masse in ziemlich viel Wasser gelöst, die trübe Flüssigkeit durch Centrifugiren geklärt und aus der bläulichen, noch etwas violett durchscheinenden Lösung die Nucleïnsäure durch Salzsäure ausgefällt. Die letzten Reste der biuretartig reagirenden Stoffe konnten nur durch vielfach wiederholte Behandlung mit Kupfer, Kali und Alkohol entfernt werden. Als dies erreicht war, wurde die Lösung in Kaliumacetat hergestellt und aus dieser die Nucleïnsäure durch Kupferchlorid ausgefällt.

Hinsichtlich der Ausführung der Analysen ist nur zu bemerken, dass die Substanz bei der Verbrennung im Schiffchen mit Blei- und saurem Kaliumchromat gemischt und für die Cu- und P-Bestimmung mit Soda und Salpeter verbrannt wurde. Die Ueberführung der Phosphorsäure in Ammonium-Magnesiumphosphat erfolgte entweder direct oder nach vorheriger Ausfällung mit Molybdänsäure. Der Stickstoff wurde nach Kjeldahl bestimmt. Die sorgfältige Ausführung der C-, H- und N-Bestimmungen verdanke ich meinem Assistenten, Herrn Dr. E. Faust. Der Berechnung der Formeln sind die von der Commission der Deutschen chemischen Gesellschaft beschlossenen Atomgewichte zu Grunde gelegt, für die Analysen kamen die älteren abgerundeten Atomzahlen zur Anwendung.

1. Präparat $B._5$. Aus den frischen, isolirten Köpfen in der vorstehend beschriebenen Weise dargestellt, namentlich sorgfältig, jedoch ohne zu lange Einwirkung von Kali, vom Protamin und von Resten von Eiweissstoffen befreit und mit Salzsäure gefällt. Für die Cu- und P-Bestimmung diente die lufttrockene Substanz, deren Wassergehalt durch Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure bei 60—80° bestimmt war. Die nachstehend mitgetheilten Zahlenwerthe beziehen sich alle auf trockene Substanz.

1. 0,3708 Substanz geben 0,4571 CO_2 = 0,1246 C = 33,60 Proc. und 0,1210 H_2O = 0,0134 H = 3,61 Proc.
2. 0,3049 Substanz geben 0,3775 CO_2 = 0,1029 C = 33,74 Proc. und 0,1054 H_2O = 0,0117 H = 3,83 Proc.
3. 0,2467 Substanz geben 0,0343 N = 13,90 Proc.
4. 0,3555 Substanz geben 0,1102 $Mg_2P_2O_7$ = 0,0705 P_2O_5 = 19,83 Proc. Das Ammonium-Magnesiumphosphat ohne vorherige Molybdänfällung erhalten, nach dem Auswaschen in Salzsäure gelöst und mit Ammoniak und etwas Magnesiamixtur wieder gefällt.
5. 0,3320 Substanz geben nach vorheriger Molybdänfällung 0,1024 $Mg_2P_2O_7$ = 0,0655 P_2O_5 = 19,72 Proc.
6. 0,3125 Substanz geben 0,0442 CuO = 0,0352 Cu = 11,26 Proc.
7. 0,3701 Substanz geben 0,0522 CuO = 0,0416 Cu = 11,24 Proc.
8. 0,4165 Substanz geben 0,0581 CuO = 0,0463 Cu = 11,11 Proc.

Aus dem Mittel dieser Zahlen ergiebt sich für dieses nucleïnsaure Kupfer die Formel:

(1) $C_{40}H_{52}Cu_2N_{14}O_{16}, 2P_2O_5 + C_{40}H_{50}Cu_3N_{14}O_{16}, 2P_2O_5$.

	ber.	gef.
C	—33,63	—33,67
H	— 3,60	— 3,72
Cu	—11,14	—11,20
N	—13,77	—13,90
P_2O_5	—19,90	—19,77.

Das kupferfreie Präparat hat demnach die Zusammensetzung:

(2) $C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}, 2P_2O_5$.

2. Präparat $B._{1-3}$. Verschiedene Portionen des frischen Spermas, wie vorstehend angegeben, biuretfrei gemacht, dann mit einander vereinigt und aus der Lösung in Kaliumacetat durch Kupferchlorid gefällt. Eine der Portionen war vorher nicht mit Salzsäure gefällt worden. Die in der früher angegebenen Weise ausgewaschene, alkoholfeuchte Substanz wurde über Schwefelsäure getrocknet, dann gepulvert, mit Wasser gewaschen, um die letzten Spuren von Chlor und von Alkohol zu entfernen, und luftrocken in das Vacuum über Schwefelsäure gebracht. Nach 14 Tagen wurde sie zuerst gewogen und nahm von da ab in den folgenden 9½ Monaten noch etwa um 10 Proc. an Gewicht ab. In diesem Zustande wurde sie analysirt.

1. 0,4555 Substanz geben 0,5638 CO_2 = 0,1537 C = 33,74 Proc. und 0,1511 H_2O = 0,0168 H = 3,68 Proc.
2. 0,3665 Substanz geben 0,0537 N = 14,67 Proc.
3. 0,2353 Substanz geben 0,0345 N = 14,66 Proc.
4. 0,3375 Substanz geben 0,0493 N = 14,60 Proc.
5. 0,4186 Substanz geben ohne vorherige Molybdänfällung 0,1308 $Mg_2P_2O_7$ = 0,0836 P_2O_5 = 19,97 Proc. und 0,0534 CuO = 0,0425 Cu = 10,15 Proc.

Die Zusammensetzung dieses Präparats ist nach den vorstehenden Analysen:

(3) $7(C_{40}H_{52}Cu_2N_{14}O_{16}, 2P_2O_5) + 3(C_{40}H_{50}Cu_3N_{14}O_{16}, 2P_2O_5)$

	ber.	gef.
C	—33,92	—33,74
H	— 3,66	— 3,68
Cu	—10,33	—10,15
N	—13,89	—14,64
P_2O_5	—20,07	—19,97

Die Zusammensetzung der kupferfreien Verbindung ist darnach:

(4) $C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}, 2P_2O_5$.

Die Substanz wird sodann im Vacuum über Schwefelsäure erst 7 Tage lang bei 80°, dann 14 Tage lang bei 100° getrocknet, bis schliesslich beim weiteren Trocknen eine Gewichtsabnahme nicht mehr eintritt.

1,5481 Substanz haben bei diesem Trocknen 0,0395=2,55 Proc. an Gewicht verloren; 2 Mol. H_2O auf je 1 Mol. der Kupferverbindung verlangen 2,54 Proc., so dass also diese stark getrocknete oder übertrocknete Verbindung im kupferfreien Zustande nach der folgenden Formel zusammengesetzt sein muss:

(5) $C_{40}H_{52}N_{14}O_{14},2P_2O_5$.

Wahrscheinlich ist die Nucleïnsäure dabei in eine Pyrophosphorsäureverbindung übergegangen, ein Vorgang, wie er von mir auch für die Eisenverbindung des phosphorsäurehaltigen Onuphins aus den Wohnröhren von Onuphis tubicola nachgewiesen ist.[1]) Beim Trocknen während der 3 Wochen war zwar eine merkliche Bräunung der Substanz eingetreten, doch blieb die Schwefelsäure farblos, so dass sicher kein organischer Antheil, sondern nur Wasser den Gewichtsverlust verursacht hatte.

3. Präparat A.2. Aus altem, trockenem Material in der oben (S. 61 und 62) beschriebenen Weise dargestellt; analysirt nach 3—4 Wochen langem Stehen im Vacuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur.

1. 0,2820 Substanz geben 0,3482 CO_2 = 0,0950 C = 33,68 Proc. und 0,1037 H_2O = 0,0115 H = 4,07 Proc.
2. 0,3010 Substanz geben 0,3696 CO_2 = 0,1008 C = 33,48 Proc. und 0,1086 H_2O = 0,0120 H = 3,98 Proc.
3. 0,5059 Substanz geben 0,0721 N = 14,25 Proc.
4. 0,3659 Substanz geben 0,0513 N = 14,02 Proc.
5. 0,3324 Substanz geben 0,0394 CuO = 0,0314 Cu = 9,44 Proc.
6. 0,3677 Substanz geben 0,0434 CuO = 0,0346 C = 9,40 Proc.

Die P-Bestimmungen misslangen wegen fehlerhafter Beschaffenheit der Molybdänlösung. Das Präparat war verbraucht, bevor der Fehler bemerkt wurde.

Nach den gefundenen Analysenwerthen berechnet sich für dieses Präparat die Zusammensetzung:

(6) $9(C_{40}H_{52}Cu_2N_{14}O_{16},2P_2O_5+H_2O)+(C_{40}H_{50}Cu_3N_{14}O_{16},2P_2O_5+H_2O)$

	ber.	gef.
C	33,79	33,58
H	3,82	4,02
Cu	9,40	9,42
N	13,83	14,13

Die kupferfreie Verbindung hat demnach die Formel:

(7) $C_{40}H_{56}N_{14}O_{16},2P_2O_5 + H_2O$

1) Ueber die Zusammensetzung der Wohnröhren von Onuphis tubicola Müll. Mittheil. a. d. zoolog. Station zu Neapel. Heft III. S. 373. 1882.

4. Präparat A.5. Das trockene Material, aus dem auch das vorige Präparat dargestellt war, wurde zuerst mit verdünnter Salzsäure ausgezogen und dann 24 Stunden lang der Verdauung durch Magensaft unterworfen, wobei nur ein verhältnissmässig geringer Rest unverdaut blieb, welcher dann nach dem Kupfer-Kaliverfahren weiter verarbeitet wurde. Das Präparat bildete nach dem Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure ein grünliches, in neutralem Kaliumacetat leicht lösliches Pulver.

1. 0,2128 Substanz geben 0,2638 CO_2 = 0,0719 C = 33,78 Proc. und 0,0723 H_2O = 0,0080 H = 3,75 Proc.
2. 0,2516 Substanz geben 0,0350 N = 13,91 Proc.
3. 0,2950 Substanz geben 0,0412 N = 13,96 Proc.
4. 0,1425 Substanz geben 0,0202 N = 14,17 Proc.
5. 0,3365 Substanz geben 0,0414 CuO = 0,0330 Cu = 9,80 Proc.
6. 0,3080 Substanz geben 0,0364 CuO = 0,0290 Cu = 9,41 Proc. und 0,0958 $Mg_2P_2O_7$ = 0,0613 P_2O_5 = 19,90 Proc.

Die Berechnung führt zu der folgenden Zusammensetzung dieses Präparats:

(8) $7(C_{40}H_{52}Cu_2N_{14}O_{16},2P_2O_5) + C_{40}H_{49}Cu_{3\frac{1}{2}}N_{14}O_{16},2P_2O_5.$

	ber.	gef.
C	34,09	33,78
H	3,70	3,75
Cu	9,88	9,60
N	13,96	14,01
P_2O_5	20,17	19,90

Die Formel der kupferfreien Verbindung ist demnach:

(9) $C_{40}H_{56}N_{14}O_{16},2P_2O_5.$

2. Darstellung der Präparate mittelst des Kupfer-Kaliverfahrens nach vorheriger Entfernung des Protamins durch Kupferchlorid.

Für diese Darstellung dienten ganz frische, von Glaser in Basel gegen Ende November 1898 bezogene Lachstestikel.

Die Köpfe wurden in der oben (S. 59) angegebenen Weise isolirt und dann zur Entfernung des Protamins mit einer Lösung von Kupferchlorid behandelt. Sie nehmen dabei Kupfer auf und erhärten derartig, dass sie ein ziemlich schweres, feinkörniges, grünliches Pulver bilden und sich leicht durch Decantiren auswaschen lassen. Das Protamin geht als Chlorhydrat in Lösung und wird durch weiteres Auswaschen der verkupferten Köpfe mit Kupferchloridlösung und schliesslich mit Wasser fast vollständig entfernt. Man bringt die Köpfe

jetzt in eine verdünnte, neutrale Lösung von Kaliumacetat, wodurch sie ausserordentlich stark aufquellen, ohne sich zu lösen. Erst nach der Behandlung mit Alkalien wird die Nucleïnsäure in Kaliumacetat löslich. Die Behandlung mit Kaliumacetat hat den Zweck, auch die inneren Theile der Köpfe durch die Quellung für die Einwirkung von Kupferchlorid zugänglich zu machen, das man jetzt der gequollenen Masse in reichlichem Maasse zusetzt, um noch die Reste von Protamin möglichst zu beseitigen.

Die verkupferten und in dieser Weise von neuem erhärteten, fast protaminfreien Köpfe, die man durch Auswaschen mit Wasser vom überschüssigen Kupfer befreit, bestehen zwar der Hauptmasse nach aus nucleïnsaurem Kupfer, enthalten aber noch geringe Mengen eiweissartiger Stoffe, die wohl dem Bindegewebe der Testikel entstammen. Diese Stoffe lassen sich jetzt leicht in der Weise entfernen, dass man die kupferhaltigen Köpfe mit verdünnter Kalilösung zu einer blauen, dicklichen, schleimigen Flüssigkeit anrührt und diese mit Alkohol fällt, wobei in der bekannten Weise die Stoffe, welche die Biuretfärbung geben, in Lösung bleiben. Man muss diese Operation zwei- bis dreimal in der oben (S. 60) beschriebenen Weise wiederholen, um jede Spur von Biuretfärbung zu beseitigen. Hierauf löst man das kupferhaltige nucleïnsaure Kalium in viel Wasser zu einer verdünnten Lösung, säuert mit Essigsäure mässig stark an, klärt durch Centrifugiren, fällt mit Kupferchlorid und wäscht das nucleïnsaure Kupfer bis zum Verschwinden der Chlorreaction mit Wasser aus.

Beim Stehen an einem mässig warmen Orte war das so gewonnene nucleïnsaure Kupfer zu einer erbsen- bis bohnengrosse Stücke bildenden, compacten, durchsichtigen grünen Masse zusammengetrocknet, die sich nicht pulverisiren liess. Die Stücke wurden 14 Tage lang der Einwirkung einer ganz neutralen Lösung von Kaliumacetat unterworfen, dadurch zur Quellung gebracht, dann fein zerrieben, mit Wasser ausgewaschen, durch Behandeln mit Kupferchloridlösung wieder in das reine Kupfersalz übergeführt und schliesslich mit Wasser ausgewaschen.

5. Präparat C.$_1$. In der vorstehend beschriebenen Weise dargestellt. Nachdem es 8 Tage bei gewöhnlicher Temperatur im Vacuum über Schwefelsäure gestanden hatte, wurde es analysirt, bevor noch constantes Gewicht eingetreten war.

1. 0,3831 Substanz geben 0,4755 CO_2 = 0,1297 C = 33,85 Proc. und 0,1430 H_2O = 0,0158 H = 4,12 Proc.
2. 0,5024 Substanz geben 0,0726 N = 14,45 Proc.

3. 0,4165 Substanz geben 0,0427 CuO = 0,0340 Cu = 8,16 Proc. und 0,1267 $Mg_2P_2O_7$ = 0,0810 P_2O_5 = 19,44 Proc.

Der höhere N-Gehalt dieses Präparates und andere Umstände, auf die wir weiter unten zurückkommen, machen es wahrscheinlich, dass es reicher an Purinbasen ist, als die normale Nucleïnsäure. Unter der Voraussetzung, dass es mehr Adenin als gewöhnlich enthält, berechnet sich für dasselbe die folgende Zusammensetzung:

(10) $5(C_{40}H_{52}Cu_2N_{14}O_{16},2P_2O_5)+C_{40}H_{54}CuN_{14}O_{16},2P_2O_5 + C_5H_5N_5+10\,H_2O$

	ber.	gef.
C	34,06	33,85
H	3,96	4,12
Cu	8,10	8,16
N	14,47	14,45
P_2O_5	19,74	19,44

Im Vacuum neben Schwefelsäure bei 50—55° verliert die Substanz in den ersten 24 Stunden 2,23 Proc. Wasser, nach weiteren 24 Stunden noch 0,28 Proc. und abermals nach 24 Stunden 0,35 Proc., also zusammen 2,86 Proc. Die 10 Mol. H_2O, welche in dem vorstehenden Formelcomplex ausserhalb der eigentlichen Verbindung stehen, erfordern eine Abnahme von 2,08 Proc. Bei diesem Trocknen hat also die Substanz nicht nur diese 10 Mol. Wasser abgegeben, was verhältnissmässig rasch geschehen ist, sondern ausserdem noch 3 Mol. davon, und diese nur sehr langsam, verloren. Es handelt sich wahrscheinlich, wie bei dem stark getrockneten Antheil von Präp. B_{1-3} (S. 64), um eine beginnende Pyrophosphorsäurebildung.

Berücksichtigt man also nur jene 10 Mol. H_2O und sieht von dem Gehalt an überschüssigen Purinbasen ab, so hat die kupferfreie Nucleïnsäuredieses Präparats die Zusammensetzung:

(11) $C_{40}H_{56}N_{14}O_{16},2P_2O_5$.

3. Darstellung des nucleïnsauren Kupfers mittels Kaliumacetatlösung in der Hitze.

Die in der alten, im trockenen Zustande viele Jahre lang aufbewahrten Lachsmilch enthaltene, oben (S. 58 und 59) von mir erwähnte feste Verbindung von Nucleïnsäure mit Protamin lässt sich durch das blosse Kupfer-Kaliverfahren nur äusserst schwer spalten oder entfernen. Bei einem solchen Material erwies sich ein Verfahren als zweckmässig, welches darauf beruht, dass jene Verbindung, sowie auch alle übrigen biuretartig reagirenden Bestandtheile der alten,

trockenen Lachsmilch in schwach essigsaurer Kaliumacetatlösung unlöslich sind und sich in der Hitze ausscheiden, während die durch gelinde Einwirkung von Kali aufgeschlossene Nucleïnsäure nicht abgeschieden und beim Erhitzen nicht nachweisbar zersetzt wird.

Die durch Ausziehen mit Salzsäure von 1—2 Proc. oder besser durch Behandeln mit einer Kupferchloridlösung vom Protamin möglichst befreite Lachsmilch wurde entweder zuerst in der oben angegebenen Weise zwei- bis dreimal mit Kupfer und Kali behandelt und mit Alkohol gefällt oder direct mit Kali zu einer stark alkalisch reagirenden Masse angerührt. Diese letztere oder die durch Behandeln des noch stark violett gefärbten, alkoholischen Niederschlages mit Wasser erhaltene Flüssigkeit wird mit Essigsäure angesäuert und nach Zusatz von ein wenig neutralem Kaliumacetat auf dem Wasserbade so lange erwärmt, bis sie möglichst klar geworden ist. Dann filtrirt man sie von der ausgeschiedenen bröckligen oder flockigen Masse ab, wobei man zur Klärung nicht zu fein vertheilte Thierkohle anwenden kann. Sollten die ersten Antheile des Filtrats noch etwas trübe oder opalescirend durchgehen, so giesst man sie so lange zurück auf das Filter, bis die Trübung verschwunden ist. Aus dieser Lösung wird die Nucleïnsäure mit Salzsäure oder gleich mit Kupferchlorid gefällt und, wenn nöthig, zur Entfernung der letzten Reste biuretartig reagirender Substanzen in Kali gelöst und mit Alkohol gefällt. Diesen Niederschlag löst man in ziemlich viel Wasser auf, säuert die trübe Flüssigkeit mit Essigsäure an, fügt, wenn nicht vollständige Lösung erfolgt, etwas Kali hinzu, säuert wieder mit Essigsäure an, filtrirt und fällt die Nucleïnsäure aus der klaren Lösung durch Kupferchlorid.

6. Präparat A_6. In der vorstehend beschriebenen Weise dargestellt. Die erst mit Wasser bis zum Verschwinden der Chlorreaction, dann mit Alkohol gewaschene Verbindung wurde bei gelinder Wärme getrocknet, hierauf fein zerrieben, nochmals durch Decantiren mit Wasser ausgewaschen, abermals bei gelinder Wärme und schliesslich bei 60° im Vacuum neben Schwefelsäure getrocknet.

1. 0,3259 Substanz geben 0,3799 CO_2 = 0,1036 C = 31,78 Proc. und 0,1167 H_2O = 0,0129 H = 3,95 Proc.
2. 0,4114 Substanz geben 0,4812 CO_2 = 0,1312 C = 31,89 Proc. und 0,1400 H_2O = 0,0155 H = 3,76 Proc.
3. 0,2424 Substanz geben 0,0314 N = 12,95 Proc.
4. 0,2410 Substanz geben 0,0316 N = 13,11 Proc.
5. 0,3520 Substanz geben 0,0444 CuO = 0,0354 Cu = 10,05 Proc. und 0,1049 $Mg_2P_2O_7$ = 0,0670 P_2O_5 = 19,03 Proc.

Die Berechnung führt für dieses Präparat zu der folgenden Zusammensetzung:

(12) $3(C_{40}H_{52}Cu_2N_{14}O_{16}, 2P_2O_5 + 4H_2O) + 2(C_{40}H_{50}Cu_3N_{14}O_{16}, 2P_2O_5 + 4H_2O)$

	ber.	gef.
C	32,15	31,83
H	4,00	3,85
Cu	10,22	10,05
N	13,16	13,03
P_2O_2	19,02	19,03

Die Elementarformel der kupferfreien Substanz ist demnach:

(13) $C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}, 2P_2O_5 + 4H_2O$.

Auffallend ist, dass dieses Präparat 4 Mol. H_2O mehr enthält, als die Präparate unter 1, 2, 4 und 5, obgleich es im Vacuum neben Schwefelsäure bei 60° getrocknet war. Ob es dieses, wahrscheinlich cementartig gebundene Wasser beim Erhitzen in der schwach essigsauren Lösung aufgenommen hat oder später, als es nach dem Trocknen nochmals gewaschen wurde, lässt sich zunächst nicht entscheiden.

Ueberblicken wir die zur Darstellung der verschiedenen Präparate angewandten Verfahren, so ergiebt sich, dass alle zum Ziele führen. Bei Anwendung von frischem Sperma verfährt man am zweckmässigsten in der bei Präparat C.1. beschriebenen Weise. Jedes andere, namentlich trockene Material, wird erst mit Wasser gut gewaschen, dann ebenfalls mit Kupferchloridlösung ausgezogen, der Ueberschuss der letzteren durch Auswaschen mit Wasser entfernt, die Masse sodann der Einwirkung einer verdünnten Kalilösung ausgesetzt, um die Nucleïnsäure aufzuschliessen, d. h. in die in Kaliumacetat lösliche Form überzuführen (vergl. S. 66), und schliesslich das Lösen in Kaliumacetat und die weitere Behandlung wie bei Präparat A.6. vorgenommen. Es kann vorkommen, dass das in dieser Weise dargestellte nucleïnsaure Kupfer noch eine Spur von Biuretreaction zeigt. Dann muss es mit Kali und Alkohol behandelt und nach der Befreiung von Resten der biuretartig reagirenden Stoffe von neuem in die Kaliumacetatlösung übergeführt und mit Kupferchlorid gefällt werden.

Was die berechneten Formeln betrifft, so diene zunächst zur leichteren Uebersicht derselben die folgende Zusammenstellung:

1.	Präp.	B.5.	$C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}, 2P_2O_5$
2.	„	B.1–3.	$C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}, 2P_2O_5$
4.	„	A.5.	$C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}, 2P_2O_5$
5.	„	C.1.	$C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}, 2P_2O_5$
3.	„	A.2.	$C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}, 2P_2O_5 + H_2O$
6.	„	A.6.	$C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}, 2P_2O_5 + 4H_2O$

Wenn wir von der Neigung der Kupferverbindungen, noch weiter Wasser abzugeben, und von 3 Mol. H_2O bei Nr. 6 absehen, so haben wir es mit den beiden Formeln

$$C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}, 2P_2O_5 \text{ und}$$
$$C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}, 2P_2O_5 + H_2O$$

zu thun. Die erstere unterscheidet sich von der von mir aus den Analysen der Miescher'schen Präparate berechneten Formel

$$C_{40}H_{54}N_{14}O_{17},2P_2O_5 \text{ durch } + H_2 \text{ und } - O,$$

die letztere durch $+ H_4$. Dieser Unterschied erklärt sich in sehr einfacher Weise, wenn man das Verhalten der Nucleïnsäure zu Basen näher kennen gelernt hat. Fällt man sie aus kupferhaltigen Lösungen durch Salzsäure, so gelingt es selbst bei einem sehr grossen Ueberschuss der letzteren niemals, sie kupferfrei zu erhalten. Ihre Avidität ist also eine sehr grosse. Daher ist es undenkbar, dass die Miescher'schen Präparate, welche durch Fällen der Natronlösung der Nucleïnsäure mit Salzsäure und Alkohol erhalten waren, natronfrei gewesen seien. Sie bestanden vielmehr aus einem Gemenge von saurem nucleïnsauren Natrium und saurem nucleïnsauren Protamin. Der Na-Gehalt kam aber als O in Rechnung. Berücksichtigt man dies, so wie den Umstand, dass das saure nucleïnsaure Protamin auf 2 Mol. der Säure 1 Mol. der letztgenannten Base enthält, so ist an Stelle der Formelgruppe [1])

$$7(C_{40}H_{54}N_{14}O_{17}, 2P_2O_5) + C_{16}H_{28}N_9O_2$$

wahrscheinlich die folgende, natriumhaltige und etwas wasserstoffreichere zu setzen:

(14) $$5(C_{40}H_{55}NaN_{14}O_{16},2P_2O_5)$$
saures nucleïnsaures Natrium
$$+ [2(C_{40}H_{56}N_{14}O_{16},2P_2O_5) + C_{16}H_{28}N_9O_2]$$
saures nucleïnsaures Protamin

Die zweite, aus den Analysenzahlen eines anderen Miescher-schen Präparates berechnete Formelcombination [2]) erhält dann nach entsprechender Umformung den Ausdruck:

(15) $$7(C_{40}H_{55}NaN_{14}O_{16}, 2P_2O_5)$$
saures nucleïnsaures Natrium
$$+ 2[2(C_{40}H_{56}N_{14}O_{16},2P_2O_5) + C_{16}H_{28}N_9O_2]$$
saures nucleïnsaures Protamin.

Das Verhältniss der gefundenen Zahlen zu den berechneten ist, bis auf ganz geringe Abweichungen, in den neuen Formeln das gleiche wie in den alten.

---

1) Physiolog.-chem. Untersuchungen über die Lachsmilch, a. a. O. S. 119.
2) a. a. O. S. 120.



Vorstehende Annahme von dem Natriumgehalt der beiden Präparate konnte ich durch die Untersuchung einer in meinem Besitz befindlichen Nucleïnsäure bestätigen, die von Miescher im J. 1887 dargestellt, unter Alkohol aufbewahrt und mit der Bezeichnung „prima“ versehen war. Die ohne Vacuum bei 100° getrocknete und nach dem Vermischen mit reinem Barythydrat vorsichtig, aber vollständig verkohlte Substanz gab in Form des Sulfats 1,35 Proc. Na. Die erste der vorstehenden Formeln (14) erfordert 1,22 Proc., die andere (15) 1,08 Proc. Na. Es kann nach diesen Ergebnissen nicht zweifelhaft sein, dass die Nucleïnsäure der Lachsmilch in Form der Miescher'schen Präparate auch in Bezug auf die Anzahl der H- und O-Atome die gleiche Zusammensetzung hat, wie in den vorstehend beschriebenen Kupferverbindungen, falls diese nicht übertrocknet sind.

Die elementare Zusammensetzung der Nucleïnsäure ist daher:

$$C_{40}H_{56}N_{14}O_{16},2P_2O_5.$$

Auch das von Altmann aus Hefe dargestellte und von Miescher analysirte Nucleïnsäurepräparat muss neben Ammoniak reichliche Mengen von Natrium enthalten haben, welches bei der von mir ausgeführten Berechnung der Formel[1]) als O in Rechnung kam. Wahrscheinlich ist auch diese Nucleïnsäure eine Nucleotinphosphorsäureverbindung. Die Formelgleichung, welche die Beziehungen der Hefenucleïnsäure zur Nucleïnsäure aus Lachsmilch ausdrücken soll, ist daher aufzugeben, abgesehen davon, dass sie wegen eines bei der Correctur vorgekommenen Versehens auch an sich fehlerhaft ist.

II. Ueber die Componenten der Nucleïnsäure.

An Purinderivaten enthält die Nucleïnsäure nur Adenin und Guanin. Von den Versuchen, diese Basen quantitativ zu bestimmen, wird weiter unten die Rede sein. Aus der Anzahl der N-Atome der Nucleïnsäure folgt unmittelbar, dass sich in ihr von jeder der beiden Basen nicht mehr als ein Atom finden kann. Daher ist die Frage nicht unberechtigt, ob die obige Formel für eine einheitliche Nucleïnsäure Geltung hat, oder ob die analysirten Präparate aus einem Gemenge von Adenin- und Guaninnucleïnsäure bestanden haben. Gegen die Annahme eines Gemenges von Monoadenin- und Monoguaninnucleïnsäure spricht der Umstand, dass nach Entfernung bloss eines Theiles der Purinbasen, wodurch Nucleïnsäuren mit je 1 Atom der Basen entstehen müssen, die Fällbarkeit durch Kupferchlorid auf-

---

1) Physiolog.-chem. Unters. über die Lachsmilch a. a. O. S. 122.



gehoben wird. Dagegen ist die Möglichkeit, dass es sich um ein Gemenge von Diadenin- und Diguaninnucleïnsäure handeln könnte, nicht ganz ausgeschlossen, jedoch unwahrscheinlich.

Zieht man die beiden Purinbasen von der Formel der Nucleïnsäure ab, so erhält man die Zusammensetzung des phosphorhaltigen Körpers, mit dem diese Basen zu Nucleïnsäure verbunden sind. Nennen wir diesen Körper vorläufig Nucleotinphosphorsäure und lassen die Frage ausser acht, ob sich bei dem Austritt der Purinbasen Wasser betheiligt, so giebt die nachstehende Formelgleichung eine Vorstellung von der Zusammensetzung dieser Säure:

$$(16) \quad \underset{\text{Nucleïnsäure}}{C_{40}H_{56}N_{14}O_{16},2\,P_2O_5} - (\underset{\text{Adenin}}{C_5H_5N_5} + \underset{\text{Guanin}}{C_5H_5N_5O})$$

$$= \underset{\text{Nucleotinphosphorsäure.}}{C_{30}H_{46}N_4O_{15},2\,P_2O_5}$$

Die Frage, in welcher Weise die Purinbasen mit der Nucleotinphosphorsäure verbunden sind, ob salz- oder esterartig, ist nicht leicht zu beantworten. Kossel[1]) giebt an, dass die von ihm aus Thymus dargestellte Nucleïnsäure, sowie auch die aus dieser entstandene basenfreie Thyminsäure die Ausfällung der Nucleïnbasen durch Metallsalze verhindern, dass also die Nichtfällbarkeit jener durch Silber nicht als ein Beweis gegen ihre salzartige Bindung angeführt werden könne. Diese Angabe findet auch in dem Verhalten der hier in Rede stehenden Nucleïnsäure ihre volle Bestätigung. Um ein Urtheil darüber zu gewinnen, in welchem Maasse die Nucleïnsäure weitere Mengen der Purinbasen zu binden im stande ist, musste eine an Purinbasen reichere Nucleïnsäure, als die gewöhnliche, dargestellt werden. Das Verfahren war einfach folgendes. Frisch bereitetes, nicht vorher getrocknetes nucleïnsaures Kupfer, sowie ein aus Nucleïnsäure dargestelltes Gemenge von reinem Adenin und Guanin wurden zusammen in kalihaltigem Wasser gelöst, die Lösung 10—15 Minuten auf 40—45° erwärmt, dann abgekühlt, mit Essigsäure angesäuert, filtrirt, Kupferchlorid hinzugefügt, die gefällte Verbindung ausgewaschen, erst an der Luft, dann 1—2 Tage lang bei 70—80° getrocknet und die Cu-, N- und P-Bestimmung vorgenommen. Das Präparat gab 12,32 Proc. Cu, 15,62 Proc. N und 17,13 Proc. P_2O_5, aus welchen Zahlen sich die folgende Zusammensetzung dieses purinbasenreicheren Nucleïnsäurepräparats berechnet:

---

1) Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. XXII. S. 81. 1896.



$$(17)\quad 4(C_{40}H_{50}Cu_3N_{14}O_{16}, 2P_2O_5 + 2H_2O) + (C_{40}H_{48}Cu_4N_{14}O_{16}, 2P_2O_5 + 2H_2O) + 2^1/_2(C_5H_5N_5) + 2(C_5H_5N_5O)$$

	ber.	gef.
Cu	12,44	12,32
N	15,88	15,62
P_2O_5	17,36	17,13

Ein Molekül der gewöhnlichen Nucleïnsäure, welches bereits 1 Mol. Adenin und 1 Mol. Guanin, also im ganzen 2 Mol. dieser Basen enthält, hat bei dem angegebenen Verfahren von beiden Basen zusammen $^9/_{10}$ Mol., also nahezu 1 Mol., aufgenommen. Dieser Antheil der Purinbasen ist sicherlich nicht esterartig gebunden, und dennoch verhält sich eine derartige Nucleïnsäure nicht wesentlich anders als die normale. Erhitzt man die letztere mit verdünnter Salzsäure, so wird nach dem Uebersättigen der Flüssigkeit mit Ammoniak ein Theil der Basen durch Silber gefällt. Beim Erwärmen löst sich der Silberniederschlag, scheidet sich aber nach dem Erkalten wieder aus. Die Nucleotinphosphorsäure oder wenigstens ein Theil derselben hat demnach durch das Erhitzen mit Salzsäure die Fähigkeit verloren, die Fällung der Basen durch Silber zu verhindern. Es handelt sich dabei also *nicht um eine Abspaltung der Purinbasen*, *sondern um eine Veränderung der Nucleotinphosphorsäure*, deren Natur wir weiter unten kennen lernen werden.

Je ärmer die Nucleotinphosphorsäure an diesen Basen wird, desto schwerer giebt sie den Rest derselben ab. Die letzten Reste lassen sich ohne tiefere Veränderung des Moleküls dieser Säure für die Fällung mit Silber überhaupt nicht frei machen, und wenn das dennoch geschehen ist, so haften nucleïnartige Zersetzungsproducte den Basen fest an und werden mit diesen zusammen durch Silber gefällt. Deshalb ist es sehr schwierig, die Basen mit voller Sicherheit quantitativ zu bestimmen. Sucht man sie von solchen Producten zu befreien, so ist dies mit grossen Verlusten verbunden, wägt man sie zusammen mit denselben, so fällt die Bestimmung viel zu hoch aus. So z. B. gaben 2,0 g Substanz vom Präparat $A._2$ (vergl. oben S. 64) nach dem Erhitzen mit Salzsäure, Fällung der ammoniakalischen Lösung mit Silber und Zerlegen des gut ausgewaschenen Niederschlages mit Salzsäure mehr als 30 Proc. einer Substanz, die beim stärkeren Erhitzen mit concentrirterer Salzsäure, namentlich beim Eindampfen zur Trockene, unter Abscheidung melaninartiger Massen eine weitere Zersetzung erfuhr. Nur durch völlige Spaltung der Nucleotinphosphorsäure lassen sich die Purinbasen frei machen.

Nicht anders wie gegen die Purinbasen verhalten sich die Nucleotinphosphorsäure und die Nucleïnsäure gegen andere Basen namentlich gegen das Kupfer. Durch Fällen der Lösungen des nucleïnsauren Kupfers mit Salzsäure wird zwar ein Theil des Metalls leicht entfernt, aber kupferfrei erhält man die Nucleïnsäure, wie bereits oben erwähnt ist, durch solche Fällungen in keinem Falle, auch dann nicht, wenn man die Kupferverbindung in concentrirter Salzsäure löst und aus der Lösung die unveränderte Nucleïnsäure und die unter der Einwirkung der Salzsäure entstandene Nucleotinphosphorsäure durch Alkohol fällt. Der gesammte Niederschlag ist stets noch kupferhaltig.

Auch andere Behandlungsweisen waren nicht im stande, das Kupfer zu entfernen. Löst man die Kupferverbindung in Ammoniak und versetzt die Lösung mit Chlorbaryum, so ist der aus nucleïnsaurem Baryum bestehende Niederschlag kupferhaltig und lässt sich auch durch Waschen mit Ammoniak nicht vom Kupfer befreien. Ebensowenig vermögen die bei dem Kupfer-Kaliverfahren (oben S. 60) beschriebenen, vielfach wiederholten Fällungen der kupferhaltigen Nucleïnsäure aus ihren stark alkalischen Lösungen durch Alkohol weder die Purinbasen, noch das Kupfer zu entfernen. Das letztere geht unter diesen Umständen nur in Verbindung mit Protamin oder eiweissartigen Stoffen leichter in Lösung. Es ist daher sicher, dass die Purinbasen in der Nucleïnsäure nicht anders gebunden sind, als das Kupfer oder derartige Basen überhaupt. Die Grundsubstanz — die Nucleotinphosphorsäure — ist also durch die Eigenschaft ausgezeichnet, Basen in salzartiger Bindung äusserst hartnäckig festzuhalten.

Die erwähnten Fällungen der Nucleïnsäure aus ihren stark alkalischen Lösungen durch Alkohol und aus den Lösungen in Kaliumacetat durch Kupferchlorid bleiben indess nicht ganz ohne Einfluss auf die Zusammensetzung derselben. Es findet durch diese Fällungen eine veränderte Vertheilung zwischen Nucleotinphosphorsäure und Purinbasen statt, so dass man zuweilen stickstoffreichere Präparate erhält, wie dies namentlich bei den Präparaten $B._{1-3}$. und $C._1$. der Fall ist. Für das letztere beträgt nach der oben (S. 67) mitgetheilten Formel der Ueberschuss an Adenin 1 Mol. auf 6 Mol. Nucleïnsäure.

Bei diesem Präparat wurde auch die quantitative Bestimmung der beiden Purinbasen ausgeführt und bestätigte die Annahme eines Ueberschusses an diesen Basen. Das Verfahren bestand darin, dass die Substanz viele Male mit Salzsäure zur Trockene

eingedampft, die salzsaure Flüssigkeit von den gebildeten melaninartigen Substanzen abfiltrirt und durch Schwefelwasserstoff entkupfert wurde. Das Eindampfen mit Salzsäure muss so lange fortgesetzt werden, bis die von den schwarzen Flocken abfiltrirte Flüssigkeit beim Eintrocknen mit Salzsäure auf dem Wasserbade keine Ausscheidung schwarzer Massen mehr zeigt. Die Fällung der Basen erfolgte dann durch Silber und Ammoniak. Unter diesen Umständen bleibt der Silberniederschlag fast völlig frei von den oben (S. 73) erwähnten Zersetzungsproducten, weil diese durch das wiederholte Eindampfen mit Salzsäure in dieser unlöslich werden.

Die aus der Silberverbindung durch Salzsäure frei gemachten salzsauren Basen wurden unter Wasserzusatz auf dem Wasserbade mehrmals zu Trockene eingedampft, wobei das Guanin durch Verlust der Salzsäure unlöslich wird und sich von dem salzsauren Adenin trennen lässt. Die mit einem Tropfen Ammoniak versetzten Basen wurden dann eingetrocknet, mit ein wenig Wasser abgespült, bei 100° getrocknet, gewogen, dann verbrannt und die Asche in Abzug gebracht. Es wurden bei Anwendung von 0,5997 der im Vacuum bei 50—55° getrockneten Substanz (vergl. oben S. 67) gefunden 0,0730 Adenin = 12,17 Proc. und 0,0719 Guanin = 12,00 Proc. Die oben (S. 67) mitgetheilte Formel, nach welcher an der Zusammensetzung des übertrockneten Präparates 7 Mol. Adenin und 6 Mol. Guanin betheiligt sind, erfordert 11,27 Proc. Adenin und 10,87 Proc. Guanin. — Nach all' den vorstehend mitgetheilten Ergebnissen darf angenommen werden, dass die Nucleïnsäure im Molekül regelrecht 14 Atome N enthält, die Nucleotinphosphorsäure demnach 4 Atome N.

Es fragte sich nun weiter, in welcher Form der Phosphor in der Nucleotinphosphorsäure enthalten ist. Dass beim Erhitzen verschiedener Nucleïnsäurepräparate mit verdünnten Mineralsäuren Phosphorsäure abgespalten wird, ist bekannt. Ob aber die letztere unter diesen Umständen vollständig austritt, d. h. in esterartiger Bindung in jener Säure enthalten ist, oder ob ein Theil des Phosphors darin als Phosphinsäureverbindung vorkommt, musste durch besondere Versuche entschieden werden. Diese wurden in folgender Weise ausgeführt:

1. 0,3884 g nucleïnsaures Kupfer (Präparat $B._5$, vergl. oben S. 62) wurden in einem Glaskolben mit 80 ccm Salzsäure von 5 Proc. übergossen, auf dem Wasserbade bis zur völligen Lösung der Nucleïnsäure erwärmt und die Flüssigkeit dann unter Erneuerung des verdunstenden Wassers 1/2 Stunde lang im Sieden erhalten. Es war

dafür gesorgt, dass die Flüssigkeit nicht oberhalb ihrer Niveaus eintrocknete, was zur Bildung von Melaninsubstanzen führt, die phosphorhaltig sind. Die Phosphorsäure wurde aus der mit Ammoniak übersättigten Flüssigkeit durch Magnesiamischung gefällt und durch Umfällen gereinigt. Erhalten wurden 0,0695 $Mg_2P_2O_7$, entsprechend 0,0444 P_2O_5 = 11,43 Proc. statt 19,90 Proc., welche die Zusammensetzung des Präparats erfordert.

2. 0,3724 g derselben Substanz werden in derselben Weise wie im vorigen Versuch in 80 ccm Salzsäure von 5 Proc. gelöst und die Flüssigkeit unter Durchleitung eines mässigen Stromes von Kohlensäure 1 Stunde lang im Sieden erhalten, doch so, dass die Concentration der Salzsäure auf 8—9 Proc. stieg. Nach dem Uebersättigen mit Ammoniak und nach Ausfällung des Kupfers mit Schwefelwasserstoff ergab die Bestimmung 0,0864 $Mg_2P_2O_7$, entsprechend 0,0552 P_2O_5 = 14,82 Proc. statt 19,90 Proc.

3. 0,3885 g desselben Präparats geben nach 2½ stündigem Sieden im Kohlensäurestrom bei einer Concentration der Salzsäure, die zwischen 3—4 Proc. schwankte, durch Fällung der kupferfreien Flüssigkeit 0,0711 $Mg_2P_2O_7$, entsprechend 0,0455 P_2O_5 = 11,71 Proc. statt 19,90 Proc.

4. 0,3882 g desselben Präparats geben nach zweistündigem Sieden mit 100 ccm Salzsäure von 10 Proc., wobei die Concentration wiederholt auf 14 Proc. und zuletzt auf 20—22 Proc. HCl stieg, sonst aber unter den bei den Versuchen 2 und 3 eingehaltenen Bedingungen 0,1113 $Mg_2P_2O_7$, entsprechend 0,0712 P_2O_5 = 18,34 Proc. statt 19,90 Proc. Weiteres, 1½ Stunden anhaltendes Kochen des Filtrats von dem Phosphatniederschlag mit Salzsäure gab noch eine weitere Abspaltung von Phosphorsäure, so dass also in diesem Versuche aller in der Nucleïnsäure enthaltene Phosphor abgespalten war.

Eine Abscheidung von Melanin hatte in diesen Versuchen nicht stattgefunden; die ammoniakalischen Flüssigkeiten waren nach der Ausfällung des Kupfers nur ziemlich stark gelb gefärbt. Die Fällungen mit Magnesiamischung gaben völlig weisse Niederschläge. Es kann also keinem Zweifel unterliegen, dass die Phosphorsäure mit der organischen Substanz esterartig verbunden ist. Doch wird nur die Hälfte derselben selbst bei kurzem Kochen mit verdünnten Säuren leicht abgespalten, die andere Hälfte tritt erst bei Einwirkung concentrirterer Säuren (10—20 Proc.) allmählich aus, so dass die Bindung dieses Antheils vielleicht unter Austritt von 2 Mol. H_2O für jedes Mol. Phosphorsäure stattgefunden hat. Lassen wir diese Möglichkeit ausser acht und nehmen eine Paarung unter Aus-

tritt von 1 Mol. H_2O für je 1 Mol. H_3PO_4, so erhalten wir für die Nucleotinphosphorsäure (vergl. oben S. 72) die folgende Formulirung:

$$C_{30}H_{38}N_4O_9:(OPO(OH)_2)_4.$$

Die phosphorfreie Substanz, welche nach Abspaltung der Phosphorsäure zurückbleibt, kann man, um eine einfache Bezeichnung zu haben, zunächst Nucleotin nennen. Dabei muss aber im Auge behalten werden, dass mit den 4 Mol. Phosphorsäure nicht nothwendig ein einzelner, einheitlicher organischer Kern verbunden zu sein braucht, sondern verschiedene Atomgruppen durch Vermittelung der Phosphorsäure an der Bildung der Nucleotinphosphorsäure betheiligt sein können.

Vor allen Dingen musste der Versuch gemacht werden, die Nucleotinphosphorsäure darzustellen. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Verfahren eingeschlagen, die bei den einzelnen Präparaten angegeben sind.

1. Präparat S.a. Für die Darstellung dieses Präparats diente nucleïnsaures Kupfer, das aus einem von Miescher stammenden, mit der Bezeichnung: „Köpfe von Sperm. 7. Dec. 90. absolut frei von Eiweiss" versehenen Material gewonnen war. Die halbtrockene Kupferverbindung wurde in concentirter Salzsäure gelöst und dann mit reichlichen Mengen von Alkohol und Aether versetzt. Nucleotinphosphorsäure und andere Producte werden dabei gefällt, während Adenin und Guanin als salzsaure Salze in Lösung bleiben. Der Niederschlag wurde mit Alkohol und Aether gewaschen, wieder in concentirter Salzsäure gelöst und aus der Lösung die Substanz von neuem mit Alkohol und Aether gefällt, zur Entfernung der anhaftenden Salzsäure mit Alkohol abgespült, dann mit Wasser behandelt, wobei ein Theil in Lösung ging, die ungelöst gebliebene Masse in eine Lösung von Kupferchlorid gebracht, um sie mit Kupfer zu sättigen, und schliesslich diese Kupferverbindung abwechselnd mit Alkohol und Wasser gewaschen, bis sie völlig chlorfrei war.

Die Substanz wurde bei 40° im Vacuum neben Schwefelsäure getrocknet.

1. 0,2424 Substanz geben 0,3435 CO_2 = 0,0936 C = 38,61 Proc. und 0,0976 H_2O = 0,0108 H = 4,45 Proc.
2. 0,1948 Substanz geben 0,2761 CO_2 = 0,0753 C = 38,65 Proc. und 0,0809 H_2O = 0,0089 H = 4,56 Proc.
3. 0,1944 Substanz geben 0,0163 N = 8,38 Proc.
4. 0,3233 Substanz geben 0,0266 N = 8,22 Proc.
5. 0,2780 Substanz geben 0,0270 CuO = 0,0215 Cu = 7,73 Proc. und 0,1011 $Mg_2P_2O_7$ = 0,0646 P_2O_5 = 23,23 Proc.



Bei der Berechnung ergab sich aus dem Verhältniss der Atomzahlen für C, N und P_2O_5 unter einander, dass die Substanz ein Gemenge von Kupferverbindungen der purinbasenfreien und purinbasenhaltigen Nucleotinphosphorsäure und solcher Spaltungsproducte der letzteren ist, die nicht weniger als 2 Mol. H_3PO_4 enthalten. Denn bei der Darstellung nach dem eingeschlagenen Verfahren kann nur der leicht abspaltbare Antheil der Phosphorsäure vollständig oder theilweise ausgetreten sein. Bei der Gliederung der berechneten Formel sind die ursprüngliche Nucleotinphosphorsäure mit 4 Atom Phosphor und ihr Spaltungsproduct mit 2 Atom Phosphor berücksichtigt worden. Als Purinbase nehmen wir der Einfachheit wegen Adenin an. Es ergiebt sich dann für dieses Präparat die folgende Zusammensetzung:

$$(18) \quad 3(C_{35}H_{41}CuN_9O_{11}, 2P_2O_5) + 2(C_{30}H_{34}Cu_2N_4O_{11}, 2P_2O_5) + 3(C_{30}H_{36}CuN_4O_{11}, P_2O_5)$$

	ber.	gef.
C	38,67	38,63
H	3,81	4,50
Cu	8,03	7,73
N	8,34	8,30
P	10,18	10,14

Die Vertheilung von H_2O zwischen diesen drei Bestandtheilen ist selbstverständlich eine unsichere. Alle drei aber sind in diesem Gemenge wasserärmer, als ihre direct von der Nucleïnsäure abgeleiteten Formeln. Nach dieser Zusammensetzung musste dieses Präparat noch Purinbasen enthalten. Eine Prüfung nach stärkerem Erhitzen mit verdünnter Salzsäure hatte vor der Analyse ein negatives Resultat ergeben. Als aber der Rest der Substanz (0,1 g) sehr stark mit concentrirter Salzsäure gekocht wurde, gab die mit Ammoniak übersättigte und filtrirte Flüssigkeit mit Silber einen Niederschlag, aus welchem guaninhaltiges Adenin isolirt wurde.

2. Präparat S.b. Bei der Darstellung dieses Präparates wurde die Entfernung der Purinbasen durch salpetersaures Silber versucht. Das Verfahren ist ein ziemlich umständliches und beruht darauf, dass beim Erwärmen von nucleïnsaurem Kupfer mit verdünnter Salpetersäure und Silbernitrat auf 50—70° Nucleotinphosphorsäure und Kupfer in Lösung gehen, während die Purinbasen die bekannte unlösliche Silbernitratverbindung bilden und nach dem Erkalten durch Abfiltriren entfernt werden können. Das Filtrat, das nach nochmaligem Erwärmen keine weitere Ausscheidung der Silberverbindung zeigte, wurde mit viel Alkohol und Aether versetzt, die kupferhaltige Flüssigkeit nach 24 stündigem Stehen

abgegossen, der grünliche, teigartige Niederschlag erst mit Alkohol und dann mit Aether abgespült und mit nicht zuviel einer mässig concentrirten Kupferchloridlösung behandelt, wobei unter Abscheidung von Chlorsilber Lösung erfolgte, während Wasser nur sehr wenig löste. Das Abfiltriren der Flüssigkeit von dem sehr fein vertheilten Chlorsilber war nicht ganz leicht. Das Filtrat wurde mit viel Alkohol und Aether versetzt, die gefällte Kupferverbindung nach dem Abgiessen des Alkoholäthers in wenig Wasser gelöst, was leicht von statten ging, und die filtrirte Lösung abermals mit Alkohol und Aether gefällt. Der grüne, teig- oder syrupartige Niederschlag musste acht- bis zehnmal mit wenig Wasser durchgerührt und mit Alkohol versetzt und durchgeknetet werden, bevor er völlig chlorfrei wurde. Er erhärtete dann sehr rasch unter starkem Alkohol und liess sich sehr leicht zu einem hellgrünen Pulver zerreiben.

Nach dem Trocknen über Schwefelsäure wurde die Substanz in eine mit Wasserdampf gesättigte Atmosphäre gebracht, nach einigem Stehen an freier Luft auf 40—50° erwärmt, wobei Alkoholdämpfe entwichen, und dieses Anfeuchten und Erwärmen noch einmal wiederholt (vergl. oben S. 61). Beim Trocknen im Vacuum neben Schwefelsäure bei 40° wurde in 2 Tagen constantes Gewicht erreicht.

1. 0,2417 Substanz geben 0,3252 CO_2 = 0,0887 C = 36,69 Proc. und 0,1044 H_2O = 0,0116 H = 4,79 Proc.
2. 0,2957 Substanz geben 0,0206 N = 6,96 Proc.
3. 0,2280 Substanz geben 0,0162 N = 7,10 Proc.
4. 0,3729 Substanz geben 0,1351 $Mg_2P_2O_7$ = 0,0864 P_2O_5 = 23,17 Proc.
5. 0,2895 Substanz geben 0,1060 $Mg_2P_2O_7$ = 0,0678 P_2O_5 = 23,41 Proc.
6. 0,3389 Substanz geben 0,0334 CuO = 0,0266 Cu = 7,84 Proc.

Auch dieses Präparat ist ein Gemenge, ähnlich dem vorigen, und hat die folgende Zusammensetzung:

$$4(C_{35}H_{39}Cu_2N_9O_{11},2P_2O_5+2H_2O)+7(C_{30}H_{36}CuN_4O_{11},2P_2O_5+2H_2O)+5(C_{30}H_{36}CuN_4O_{11},P_2O_5+2H_2O) \quad (19)$$

	ber.	gef.
C	36,87	36,69
H	4,04	4,79
Cu	7,81	7,79
N	7,24	7,03
P	10,28	10,16

Das Präparat ist wasserreicher als das vorige, trotzdem es im Vacuum bei 40° bis zur Gewichtsconstanz getrocknet war. Der Gehalt an Purinbasen wurde in der bei der quantitativen Bestimmung oben (S. 75) angegebenen Weise festgestellt. Es konnte ein Gemenge von Adenin und Guanin isolirt werden.

Der H ist bei beiden Präparaten höher gefunden worden, als die berechnete Zusammensetzung verlangt. Ob dabei eine Ungenauigkeit der Analysen oder andere Umstände im Spiele sind, lässt sich zunächst nicht angeben.

Das folgende Präparat, von welchem der geringen Menge wegen allerdings keine ganz vollständigen und nicht absolut zuverlässigen Analysen ausgeführt werden konnten, scheint aus Nucleotinphosphorsäure zu bestehen, welche von beiden Basen zusammen nur 1 Mol. enthält.

3. Präparat S.c. Ein Präparat, welches wie das vorige mit Hülfe von Salpetersäure und Silbernitrat dargestellt war, wurde schliesslich so lange mit Wasser allein — ohne Alkohol — geknetet und zerrieben, bis alle löslichen Theile entfernt waren und die ursprünglich teigige Masse eine flockige Beschaffenheit angenommen hatte. Die Substanz löste sich leicht in verdünnter Salzsäure. Sie wurde erst über Schwefelsänre bei gewöhnlicher Temperatur, dann im Vacuum neben Schwefelsäure bei 40° getrocknet.

1. 0,1352 Substanz geben 0,1731 CO_2 = 0,0472 C = 34,90 Proc. und 0,0494 H_2O = 0,0055 H = 4,06 Proc.
2. 0,2311 Substanz geben 0,0245 N = 10,60 Proc.
3. Nach dem Abdestilliren des Ammoniaks bei der N-Bestimmung wurde in der alkalischen Flüssigkeit nach bekannten Methoden das Cu bestimmt. Die 0,2311 Substanz gaben dabei 0,0311 CuO = 0,0248 Cu = 10,73 Proc.

Die Berechnung ergiebt für diese in Wasser unlösliche flockige Substanz die wahrscheinliche Zusammensetzung:

(20) $$C_{35}H_{41}Cu_2N_9O_{12}, 2P_2O_5 + \frac{1}{2}H_2O$$

	ber.	gef.
C	35,00	34,90
H	3,53	4,06
Cu	10,60	10,73
N	10,53	10,60

Man könnte diese Verbindung, die nur noch die Hälfte der Purinbasen enthält und einen Bestandtheil der beiden vorigen Präparate bildet, Heminucleïnsäure nennen. Sie enthält ausserdem 3 Mol. H_2O weniger, als der Nucleïnsäure nach Abzug von 1 Mol. Guanin entspricht. Ihr Kupfersalz ist, entsprechend der Darstellung, nach dem Fällen mit Alkohol in Wasser unlöslich, das der Nucleotin-

phosphorsäure dagegen leicht löslich. Man durfte daher erwarten, dass aus den wässerigen Lösungen von Präparaten wie S.a und S.b durch fractionirte Fällungen mit Alkohol die Kupferverbindung der Nucleotinphosphorsäure sich leicht isoliren lassen werden. Die wässerige Lösung eines derartigen, vorher getrockneten Präparates wurde erst mit wenig Alkohol versetzt und stehen gelassen, die klare Flüssigkeit dann abgegossen, mit einer weiteren Menge von Alkohol versetzt und der erhaltene Niederschlag nochmals in Wasser gelöst und in derselben Weise fractionirt gefällt.

Das nach diesem Verfahren erhaltene Präparat S.d bildete unmittelbar nach der Fällung eine grüne, amorphe, durchsichtige Masse, die nach dem Uebergiessen mit Alkohol von 95 Proc. sofort erhärtete und sich vom Glase ablöste, theilweise in Form feiner, vollkommen kugeliger, runder Körnchen, wie sie unter denselben Verhältnissen auch das Chondrosinsulfat bildet.[1])

Die Substanz wurde im Vacuum über Schwefelsäure bei 50—55° 8 Tage lang getrocknet und gab bei der Analyse 8,13 Proc. Cu, 8,85 Proc. N und 23,87 Proc. P_2O_5. Die C- und H-Bestimmung unterblieb, weil sich allein aus dem Procent- und Atomverhältniss zwischen N und P berechnen liess, dass es sich auch in diesem Falle um ein ähnliches Gemenge handelte, wie bei den Präparaten S. a und S. b. Der Gehalt an Purinbasen ist aber noch grösser, als bei diesen, weil die Kupferverbindung der purinbasenhaltigen Nucleotinphosphorsäure durch Alkohol leichter gefällt wird als die der purinbasenfreien.

Die Bedeutung der vorstehenden Versuche über die Isolirung der Nucleïnsäurecomponenten ist darin zu suchen, dass sie den Weg weisen, der eingeschlagen werden muss, um zu einer weiteren Kenntniss dieser Nucleïnsäure zu gelangen. Bei der Reindarstellung der Nucleotinphosphorsäure wird man nach den Resultaten der vorstehenden Versuche auf grosse Schwierigkeiten stossen. Dagegen wird es leichter gelingen, die phosphorfreien Spaltungsproducte der Nucleotinphosphorsäure zu isoliren. Dies kann als die Hauptaufgabe der weiteren Untersuchungen bezeichnet werden, für die aber ein reichliches Material an reinen Nucleïnsäureverbindungen hergestellt werden muss. Ob das von Kossel Thymin, von Miescher — nicht von mir, wie Kossel angiebt[3]) — Nucleosin genannte, krystallisirbare Spaltungsproduct der Nucleïnsäure der Grund-

1) Ueber die chemische Zusammensetzung des Knorpels. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVIII. S. 381 und 382. 1891.

2) Cloetta, Ueber die Uroprotsäure. Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XL. S. 38 und 39. [1897]. 1898.

3) Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. XXII. S. 189. 1896.

substanz entstammt oder einen selbständigen Atomcomplex bildet, wie die Purinbasen, lässt sich vorläufig nicht beurtheilen.

Von den bisher analysirten, phosphorhaltigen Nucleïnspaltungsproducten entspricht die Thyminsäure von Kossel und Neumann[1]) den oben (S. 77 und 78) beschriebenen Präparaten S.a und S.b. Nach dem Verhältniss $C_{16}:N_3:P_2 = 2\,C_{35} + 3\,C_{30}:2\,N_9 + 3\,N_4:2\,P_4 + 3\,P_4$ lässt sich vermuthen, dass die Thyminsäure aus purinbasenfreier und purinbasenhaltiger Nucleotinphosphorsäure bestanden hat.

Nach den Resultaten der vorstehenden Untersuchungen ist die Nucleïnsäure der Lachsmilch eine zwar feste, aber salzartige Verbindung von Nucleotinphosphorsäure, $C_{30}H_{46}N_4O_{15},2\,P_2O_5 + nH_2O$, mit 1 Mol. Adenin und 1 Mol. Guanin. Wahrscheinlich kommen auch Nucleïnsäuren vor, die mehr oder weniger von diesen Basen enthalten. Die basenärmeren werden durch Salzsäure überhaupt nicht und aus ihren mit Essigsäure angesäuerten Lösungen auch durch Kupferchlorid nicht gefällt. Dadurch unterscheiden sie sich von der normalen Nucleïnsäure. Die Nucleïnsäure bildet mit dem Protamin und mit anderen biuretartig reagirenden Stoffen die Nucleïne. Ob die Nucleïnsäuren und die Nucleïne sich mit den wahren Eiweissstoffen zu einheitlichen, wohl charakterisirten Verbindungen vereinigen, ist, trotz der darüber bestehenden positiven Angaben, noch nicht sicher festgestellt.

III. Ueber die Melaninbildung aus Nucleïnsäure.

Die Grundsubstanz der Nucleïnsäure oder richtiger der Nucleotinphosphorsäure zeichnet sich durch die grosse Neigung zur Melaninbildung aus. Diese ist am geringsten, wenn man so verfährt, wie es oben (S. 75 und 76) bei der Abspaltung der Phosphorsäure durch Kochen mit Salzsäure angegeben ist. Uebergiesst man dagegen die aus ihren Lösungen gefällte, mit Wasser gewaschene Nucleïnsäure, oder Präparate wie S.a und S.b mit Essigsäure und dampft auf dem Wasserbade zur Trockene ein, so tritt sofort starke Bräunung oder Schwärzung ein. Bedeutend stärker ist diese beim Eindampfen mit Salzsäure zur Trockene. Die Melaninbildung erfolgt bei der Nucleïnsäure noch leichter, als aus der Uroprotsäure[2]) und kann in geeigneten Fällen zum Nachweis von Nucleotinphosphorsäureverbindungen, also von Nucleïnen, benutzt werden.

---

1) Kossel und Neumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. XXII. S. 79 und 80. 1896.

2) Vgl. Cloetta, Ueber die Uroprotsäure. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XL. S. 29. (1897) 1898.



Erhitzt man Nucleïnsäure längere Zeit mit concentrirter Salzsäure, so tritt starke Bräunung der Flüssigkeit ein, und erst nach lange anhaltendem Kochen erfolgt die Abscheidung schwarzbrauner Flocken. Die in Salzsäure löslichen Melaninsubstanzen können nach dem Neutralisiren der Flüssigkeit mit Kali durch Kupferacetat gefällt werden. Am leichtesten entstehen diese schwarzen Producte beim Eindampfen der Nucleïnsäurepräparate mit Salzsäure. Es wurde Nucleïnsäure in der oben (S. 75) bei der quantitativen Bestimmung der Purinbasen angegebenen Weise viele Male mit Salzsäure zur Trockene eingedampft, das schwarzbraune Melanin auf einem Filter gesammelt, mit verdünnter Salzsäure ausgewaschen, in Ammoniak gelöst, die braune Flüssigkeit von dem ungelöst gebliebenen Antheil abfiltrirt, das Filtrat mit Magnesiamischung versetzt, nach einigem Stehen filtrirt, aus der tiefbraunen, aber völlig klaren Flüssigkeit das Melanin durch Salzsäure gefällt und auf einem Filter gut ausgewaschen. Diese in zusammenhängender dickerer Schicht tief schwarze Masse gab nach dem Verbrennen mit Soda und Salpeter eine reichliche Menge Phosphorsäure. Wir haben es also mit einem phosphorhaltigen Melanin zu thun. Es wird von grossem Interesse sein, zu untersuchen, ob phosphorhaltige Melanine auch im thierischen Organismus unter physiologischen oder pathologischen Verhältnissen vorkommen. In meinen Untersuchungen über die Melanine[1]) habe ich darauf hingewiesen, dass die Melaninbildung beim Erhitzen von Eiweissstoffen mit Säuren kein nach der Regel verlaufender Vorgang sein kann, sondern als Nebenreaction aufzufassen ist, so dass bei einer derartigen Einwirkung der Säuren, bei welcher regelrecht Albumosen, Peptone, Tryptone, Antialbumide und schliesslich Amidokörper entstehen, noch eine Reaction Platz greift, bei welcher einzelne wenige Albumose- oder Peptonmoleküle ohne weitere Spaltung bloss durch Ammoniak- und Wasseraustritt rasch so weit wasserstoffärmer gemacht werden, dass sie einer hydrolytischen Spaltung nicht mehr zugänglich sind. Die Entstehung der phosphorhaltigen Melanine bestätigt diese Auffassung vollkommen. Wird die Nucleotinphosphorsäure oder, was dasselbe ist, die Nucleïnsäure unter Bedingungen mit Säuren erhitzt, unter denen keine oder nur eine ganz geringe Melaninbildung Platz greift, so wird der gesammte Phosphor in Form von Phosphorsäure abgespalten. Lässt man aber von vorn herein concentrirte Säuren einwirken und dampft, wie es bei der quantitativen Bestimmung der Purinbasen geschehen ist, die Nucleïnsäure mit concentrirter Salzsäure oftmals zur Trockene ein, so entstehen reichliche Mengen von Melanin, an welches ein grosser Theil des Phosphors gebunden bleibt. In welcher Form er sich hier findet, darüber werden weitere Untersuchungen Aufschluss geben.

---

1) Ueber die Elementarformeln einiger Eiweissstoffe und über die Zusammensetzung und die Natur des Melanins. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXIX. S. 69 und 70. 1897.



V.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

147. Beiträge zur Kenntniss der Salamanderalkaloide.

Von

Edwin S. Faust, Dr. phil. et med.,
I. Assistenten des Instituts.

(Mit 1 Abbildung im Text.)

I. Ueber das Samandarin.

Vor Jahresfrist veröffentlichte ich[1]) die bis dahin gewonnenen Resultate meiner Untersuchung über den in dem Hautdrüsensecret von Salamandra maculosa vorkommenden giftigen Körper, welcher von Hoppe-Segler und Zalesky[2]) den Namen „Samandarin" erhalten hat. Aus Mangel an Material war es mir damals nicht möglich, Näheres über die elementare Zusammensetzung und die chemische Natur dieses interessanten Giftes festzustellen. Ich betonte aber schon damals, dass es gelungen sei, den giftigen Körper absolut biuretfrei zu erhalten, wodurch die Toxalbuminatur des Giftes ausgeschlossen wurde.

Durch die Liberalität der medicinischen Facultät der Universität Strassburg wurden mir aus der Lücke-Stiftung die Mittel zur Fortsetzung dieser Untersuchung zur Verfügung gestellt. So war ich in der Lage, mir eine für die Untersuchung ausreichende Menge Materials, d. h. eine genügende Anzahl von Salamandern zu verschaffen. Im ganzen wurden über 800 der Thiere verarbeitet.

Die Darstellung einer von eiweiss-, resp. albumosen- oder peptonfreien Lösung des Samandarins geschah in der in meiner früheren Arbeit erwähnten Weise. Aus einer solchen Lösung ist es mir nunmehr gelungen, das Sulfat der Base in schön krystallinischer Form zu erhalten. Das Verfahren dabei war folgendes.

Die biuretfreie Samandarinlösung wurde mit Schwefelsäure angesäuert und nochmals mit chemisch reiner Phosphorwolframsäure gefällt, der Niederschlag auf dem Filter gesammelt, gut ausgewaschen, dann mit chemisch reinem Aetybaryt in der üblichen Weise zerlegt,

---

1) Faust, Beiträge zur Kenntniss des Samandarins. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLI. S. 229. 1898.

2) Hoppe-Seyler's med. chem. Untersuchungen. Berlin 1866. Heft 1. S. 85.

die Flüssigkeit abfiltrirt und aus dem Filtrat das Baryt mittels Kohlen- und Schwefelsäure genau ausgefällt. Neutralisirt man die in dieser Weise erhaltene wässerige, alkalisch, reagirende Lösung des Samandarins genau mit Schwefelsäure und dampft bei mässiger Wärme bis zur Trockne ein, so hinterbleibt ein schwach gelblich gefärbter, amorpher Rückstand, der in Alkohol löslich ist. Als die alkoholische Lösung mit Aether bis zur eben bleibenden Trübung der Flüssigkeit versetzt wurde, schieden sich nach einigen Tagen bei niederer Temperatur sehr feine, mikroskopische Krystallnädelchen des Sulfats der Base, aus, welche meist zu Büscheln oder auch zu sternartigen Aggregaten vereinigt waren. Der krystallinische Niederschlag wurde auf einem kleinen gehärteten Filter gesammelt, mit einem Gemisch von Alkohol-Aether (in denselben Mengenverhältnissen wie in der Mutterlauge) gewaschen, dann getrocknet und aus Wasser, in welchem das Sulfat schwer löslich ist, umkrystallisirt.

Lässt man eine nicht zu concentrirte, durch Erwärmen hergestellte Lösung von Samandarinsulfat langsam erkalten, so scheidet sich das Salz in feinen, bis zu anderthalb Centimeter langen, schönen Nadeln aus. Diese Krystalle enthalten Krystallwasser und verwittern an der Luft, wenn man sie aus der Mutterlauge entfernt. Gewöhnlich krystallisirt das Samandarinsulfat jedoch in kleinen, mit dem blossen Auge immerhin deutlich erkennbaren Krystallnadeln, die sich meistens büschel- oder sternförmig gruppiren und krystallwasserfrei sind.



Samandarinsulfatkrystalle. 75 fache Vergrösserung.

Bei der Elementaranalyse dieser Krystalle wurden folgende Zahlen erhalten.

Präparat I.

1. 0,1030 g Substanz gaben 0,2643 g CO_2 = 0,0720 g C = 69,90 Proc.
   " 0,0873 g H_2O = 0,0097 g H = 9,41 "
2. 0,1143 g Substanz gaben nach Kjeldahl 0,00742 g N = 6,49 "
3. 0,1443 g Substanz gaben in Wasser gelöst und mit $BaCl_2$ unmittelbar gefällt 0,0384 g $BaSO_4$ = 0,0161 g H_2SO_4 = 11,15 Proc.

Präparat II.

4. 0,1366 g Substanz gaben 0,3506 g CO_2 = 0,0957 g C = 70,05 Proc.
   " 0,1120 g H_2O = 0,0124 g H = 9,07 "
5. 0,1821 g Substanz gaben nach Kjeldahl 0,01148 g N = 6,30 "
6. 0,1512 g Substanz gaben bei unmittelbarer Fällung 0,0408 g $BaSO_4$ = 0,0171 g H_2SO_4 = 11,30 Proc.

Aus diesen analytischen Daten berechnet sich für das Samandarinsulfat folgende Formel:

$$C_{52}H_{80}N_4O_2 + H_2SO_4$$

welche wir in Anbetracht der Bibasicität der Schwefelsäure auch so schreiben können:

$$(C_{26}H_{40}N_2O)_2 + H_2SO_4$$

	Berechnet.	Gefunden.
C	70,11	69,97
H	9,00	9,24
N	6,30	6,39
H_2SO_4	11,01	11,22

Auf Zusatz von Platinchlorid zur salzsauren, wässerigen Lösung des Samandarins fällt bei genügender Concentration das Platindoppelsalz des Samandarins als voluminöser, hellbrauner Niederschlag aus. Alle Versuche, diese Verbindung umzukrystallisiren, blieben erfolglos, da dieselbe sich beim Erwärmen zersetzt. Ich habe deshalb das reine, krystallisirte Samandarinsulfat in das Hydrochlorat umgewandelt und dieses mit Platinchlorid gefällt, den amorphen Niederschlag abfiltrirt und mit Salzsäure gewaschen, sodann denselben getrocknet. Beim Trocknen im Vacuumexsiccator über Schwefelsäure verlor die Verbindung aber Salzsäure, so dass an Stelle der zu erwartenden Verbindung $(C_{26}H_{40}N_2O.HCl)_2.PtCl_4$ die Verbindung $(C_{26}H_{40}N_2O)_2.PtCl_4$ vorlag. Aehnliche Verbindungen von bekannteren Alkaloïden liegen ja auch vor im Pilocarpinchloraurat[1]) und im Ecgoninchloroplatinat.[2])

1) Hardy, Calmels. Bulletin de la société chimique de Paris. T. XLVIII. p. 220.

2) Calmels und Gossier, Compt. rend. T. C. p. 1143. 1885.

Die Analyse dieses amorphen Samandarinchloroplatinats gab auf die Formel $(C_{26}H_{40}N_2O)_2.PtCl_4$ gut stimmende Zahlen.

Es wurden erhalten Pt = 17,11 Proc. Berechnet Pt = 17,19 Proc.
Cl = 12,41 „ „ Cl = 12,58 „

Versetzt man die wässerige Lösung des Samandarinsulfats mit mit Soda oder Natronlauge, so fällt die freie Base als schwach gelblich gefärbtes Oel aus. Selbst nach zweiwöchentlichem Stehen im Eisschrank erstarrte dasselbe nicht.

Das Samandarinsulfat ist optisch activ. Es dreht die Ebene des polarisirten Lichtes nach links. 1,0886 g Substanz gelöst in 20,94 g Wasser gaben im 200 mm Rohr eine Ablenkung von —5,36° als Mittel der beobachteten Drehung in den 4 Quadranten. Das specifische Gewicht der Lösung bestimmte ich zu 1,01.

Aus diesen Daten berechnet sich die specifische Drehung des Samandarinsulfats zu —53,69°.

Uebergiesst man eine geringe Menge der Samandarinsulfatkrystalle im Reagenzglas mit concentrirter Salzsäure und erhält die Flüssigkeit einige Minuten im Sieden, so färbt sich dieselbe zunächst violett, um dann bei längerem Erhitzen eine tief blaue Färbung anzunehmen. Zum Zustandekommen dieser Blaufärbung scheint jedoch Luftzutritt erforderlich zu sein. Es ist dies eine sehr charakteristische Reaction des Samandarins; sie erklärt auch wohl die Beobachtung von Zalesky[1]), dass eine salzsaure, mit Platinchlorid versetzte Lösung dieser Base zur Trockne eingedampft, einen amorphen, blauen Rückstand hinterlässt. Es zeigt sich nun, dass das Platinchlorid bei dieser Reaction gar keine Rolle spielt.

Eine so ausgesprochene Farbenreaction mit concentrirter Salzsäure erhält man bei den bekannten Alkaloïden meines Wissens nur mit dem Veratrin, welches unter diesen Bedingungen eine kirschrothe Flüssigkeit giebt.

Beim Kochen des Samandarins mit concentrirter Salzsäure spaltet sich ein ölartiger Körper ab, über dessen Natur vorläufig bestimmte Angaben nicht gemacht werden können.

Den früher von mir angegebenen Reactionen des Samandarins habe ich nichts Weiteres hinzuzufügen

In Bezug auf die pharmakologische Wirkung des reinen, krystallisirten Samandarinsulfats ist zu bemerken, dass ich die Dosis letalis um ein Bedeutendes geringer fand, als dieselbe von Phisalix[2])

1) Zalesky, loc. cit. S. 110.

2) Phisalix, Nouvelles expériences sur le venin de la Salamandre terrestre. Compt. rend. CIX. p. 406. 1890.



für das Hydrochlorat der Base angegeben wurde. Es genügen beim Hund bei subcutaner Application 0,0007—0,0009 g pro kg Körpergewicht, um unter allgemeinen Convulsionen den Tod des Thieres durch Respirationscentrumslähmung herbeizuführen.

Phisalix bestimmte die tödtliche Gabe des Chlorhydrats beim Hunde zu 0,0018 g bei subcutaner Injection.

Kaninchen erwiesen sich im Vergleich zum Körpergewicht relativ noch empfindlicher gegen das Gift.

Wie ich schon früher angegeben habe, konnte ich bei der Vergiftung mit Samandarin, nach einmal eingetretenen Krämpfen, weder beim Frosch, noch beim Warmblütler, je eine Erholung beobachten. Sind die charakteristischen Intoxicationssymptome einmal eingetreten, so erfolgt regelmässig der Tod. Diese Thatsache erinnert an den Verlauf der Wuthkrankheit der Thiere, der Lyssa, bei welcher Krankheit nach Röll[1]) und Virchow[2]) nie ein authentischer Fall von Lyssa, welcher in Genesung ausging, beobachtet worden ist.

Ueberhaupt bietet das Bild der Samandarinintoxication manche Aehnlichkeit mit den Symptomen der Lyssa. Im Verlaufe der Hundswuth lassen sich 3 Stadien unterscheiden; jenes der Vorläufer, Prodromalstadium, das der ausgesprochenen Wuth, Irritationsstadium, und das der Lähmung, paralytisches Stadium (Röll).

Im ersten Stadium zeigen Hunde bei Rabies eine auffallende Unruhe, sie sind schreckhaft (Steigerung der Reflexerregbarkeit?) und wechseln oft ihren Platz oder ihre Lagerstelle. Meistens ist eine Zunahme der Respirationsfrequenz, Erweiterung der Pupille und eine Vermehrung der Absonderung der Nasenschleimhaut und eine Steigerung der Speichelsecretion zu constatiren.

Nach 2 oder 3 Tagen, oft auch nach kürzerer Zeit, tritt das Irritationsstadium ein, während dessen die Krankheitserscheinungen anfallsweise deutlicher hervortreten, worauf wieder Remissionen folgen. Der Anfall beginnt gewöhnlich mit einer Steigerung der Unruhe. Die Thiere suchen zu entfliehen und schnappen nach allem, was in ihr Bereich kommt. Es treten schliesslich Krämpfe ein, welche mit Unterbrechungen längere Zeit anhalten und sich manchmal bis zum Starrkrampf steigern.

Im 3. Stadium, dem paralytischen, werden die Paroxysmen schwächer. Die Athmung ist sehr beschleunigt. Die

---

1) Röll, Pathologie und Therapie der Hausthiere. Bd. I. S. 585. Wien 1885.

2) Virchow, Handbuch der spec. Pathologie und Therapie. Bd. II. I. Abtheilung. S. 344 ff. 1855.



Schwäche in den hinteren Extremitäten nimmt rasch zu, und endlich gehen die Thiere meist soporös zu Grunde.

Diese der genannten Quelle entnommene Symptomatologie der Lyssa ist den Erscheinungen, wie sie bei Säugethieren, insbesondere bei Hunden, nach der Samandarinvergiftung auftreten, auffallend ähnlich. Hier wie dort finden wir zunächst motorische Unruhe, Steigerung der Secretionen und der Reflexerregbarkeit. Im zweiten Stadium keuchende Respiration und Dyspnoë, dann Convulsionen, die sich schliesslich über den ganzen Körper erstrecken. Darauf wurden die krampffreien Perioden länger, es tritt Erschöpfung und dann totale Lähmung ein.

Eine Gewöhnung an das Samandarin ist bei Kaninchen nur schwer zu erzielen. Die meisten Thiere gingen, trotz sehr langsamer Steigerung der Gaben, doch zu Grunde, als die Dosis letalis erreicht wurde. Nur in 2 Fällen habe ich Kaninchen so weit bringen können, dass sie eine grössere als die Maximalgabe vertrugen.

Die Samandarinconvulsionen werden nämlich, wie im voraus zu erwarten war, durch Chloral prompt unterdrückt. Giebt man nun dem Thiere nach der subcutanen Injection von Samandarin zur Zeit, da die Krämpfe einzutreten drohen, Chloral subcutan, so bleiben die äusserlich erkennbaren Samandarinwirkungen aus, und das Thier verträgt am folgenden oder dem darauf folgenden Tage dieselbe Gabe Samandarin, ohne Krampfanfälle zu bekommen. Auf diese Weise, unter Zuhülfenahme des Chlorals, gelang es in den zwei gedachten Fällen, Kaninchen gegen eine anderthalbmal so grosse Gabe als die Dosis letalis unempfindlich zu machen.

II. Ueber das Samandaridin.

Ausser dem Samandarin findet sich im Organismus des Feuersalamanders noch ein zweites Alkaloïd, welches seiner Zusammensetzung sowohl als auch seiner pharmakologischen Wirkung nach zum Samandarin in naher Beziehung steht. Ich erhielt dieses Alkaloïd, für welches ich den Namen **Samandaridin** vorschlage, in Form seines sehr schwer löslichen schwefelsauren Salzes, als ich, nach der Fällung mit Phosphorwolframsäure und der Zersetzung des Phosphorwolframsäureniederschlages mittels Barythydrat, das mit Schwefelsäure neutralisirte Filtrat vom Baryumsulfat stark einengte. Es schied sich das Samandaridinsulfat aus der heissen, noch biuretgebenden, neutralen Lösung krystallinisch aus. Ich habe diesen Körper dann aus viel heissem Wasser umkrystallisirt und nach dem

Trocknen bis zur Gewichtsconstanz der Elementaranalyse unterworfen. Es wurden folgende Zahlenwerthe erhalten:

1. 0,1201 g Substanz gaben 0,3023 g CO_2 = 0,0825 g C = 68,69 Proc.
   und 0,0993 g H_2O = 0,0110 g H = 9,15 „
2. 0,2350 g Substanz gaben 0,5908 g CO_2 = 0,1611 g C = 68,55 „
   und 0,1929 g H_2O = 0,0214 g H = 9,10 „
3. 0,1283 g Substanz gaben nach Kjeldahl 0,00539 g N = 4,20 „
4. 0,2511 g „ „ „ „ 0,01015 g N = 4,04 „
5. 0,3125 g Substanz gaben bei unmittelbarer Fällung mittels $BaCl_2$ 0,1008 g $BaSO_4$ = 0,0424 g H_2SO_4 = 13,56 Proc.
6. 0,2123 g Substanz gaben 0,0701 g $BaSO_4$ = 0,0294 g H_2SO_4 = 13,89 Proc.

Aus der gefundenen procentischen Zusammensetzung berechnet sich für das Samandaridin die Formel:

$$(C_{20}H_{31}NO)_2 + H_2SO_4.$$

	Berechnet	Gefunden
C	68,57	68,62
H	8,85	9,12
N	4,00	4,12
H_2SO_4	14,00	13,72

Setzt man zu der wässerigen Lösung des Chlorhydrats dieses Alkaloïds Goldchlorid hinzu, so fällt die Goldverbindung der Base krystallinisch aus. Die Analyse dieses Golddoppelsalzes bestätigt die für dieses Alkaloïd oben aufgestellte Formel.

1. 0,1673 g Substanz hinterlassen beim Glühen bis zur Gewichtsconstanz 0,0509 g Au = 30,42 Proc.
2. 0,2012 g Substanz gaben 0,0618 g Au = 30,71 Proc.

Berechnet für $C_{20}H_{31}NO.HCl.AuCl_3$ — Au = 30,73 Proc.
Gefunden im Mittel Au = 30,56 „

Das Samandaridin scheint im Organismus des Feuersalamanders in bedeutend grösserer Menge enthalten zu sein als das Samandarin. Wenigstens habe ich aus 800 Stück dieser Thiere fast 4 g dieses Alkaloïds in Form des schwefelsauren Salzes erhalten, während die Ausbeute an reinem krystallisirten Samandarinsulfat nur etwa 1,8 g betrug. Aus diesem Umstand erklärt sich wohl auch die Thatsache, dass die französischen Forscher die letale Dosis des Samandarins bedeutend höher angeben, als ich dieselbe gefunden habe. Die Wirkung des Samandaridins unterscheidet sich von derjenigen des Samandarins nur in quantitativer Beziehung; es sind etwa die 7—8fachen Mengen des ersteren erforderlich, um die gleiche Wirkung hervorzurufen. Qualitativ ist die Wirkung die gleiche. Hier wie dort stellen sich allgemeine Convulsionen ein. Ich vermuthe dass die französischen Autoren entweder das Samandaridin in

Händen gehabt haben oder ein Gemenge desselben mit Samandarin. Daher der Unterschied in unseren Resultaten über die tödtliche Gabe. Dass das von mir dargestellte Samandaridin völlig frei von Samandarin war, geht schon aus den Löslichkeitsverhältnissen der Sulfate dieser beiden Basen in heissem Wasser hervor, aus welchem ich ersteres umkrystallisirte. Das Samandaridinsulfat ist viel schwerer löslich als das Samandarinsulfat.

Das Samandaridinsulfat krystallisirt in rhombischen Plättchen oder Täfelchen, welche man nur unter dem Mikroskop als solche erkennen kann. Es unterscheidet sich demnach vom Samandarinsulfat sowohl durch seine Krystallform als seine Schwerlöslichkeit in Wasser. Auch in Alkohol ist es schwer löslich. Das Samandaridin ist optisch inactiv.

Beim Kochen mit concentrirter Salzsäure verhält sich dieser Körper genau wie das Samandarin. Es tritt zunächst Violettfärbung ein, an Biuretreaction erinnernd; bei längerem Kochen wird die Flüssigkeit dann tief blau.

Bei der trocknen Destillation mit Zinkstaub lieferte das Samandaridin ein stark alkalisch reagirendes Destillat, dessen Geruch sofort die Anwesenheit von Pyridin oder Chinolin oder deren Derivate vermuthen liess. Bei der Behandlung des Destillats mit salzsäurehaltigem Wasser ging der grösste Theil desselben leicht in Lösung. Ich habe dann diese saure Lösung mit Aether ausgeschüttelt, den Aether abgegossen und den wässerigen Rückstand mit Thierkohle behandelt. Nach dem Abfiltriren von der Kohle wurde dem noch heissen, sauren Filtrat Platinchlorid zugesetzt. Beim Erkalten der Flüssigkeit schieden sich dann feine, dunkelgelbe, nadelförmige Krystalle aus, welche nach dem Umkrystallisiren aus Wasser den Schmelzpunkt 261° zeigten. 0,1622 g dieser Substanz hinterliessen beim Glühen 0,0444 g Pt = 27,36 Proc.

Der gefundene Schmelzpunkt und der Platingehalt des Doppelsalzes dieses von mir aus den Zersetzungsproducten des Samandaridins isolirten Körpers charakterisiren denselben als Isochinolin. Für das Chloroplatinat des Isochinolins finden sich angegeben der Schmelzpunkt 263° und die Zusammensetzung $(C_9H_7N.HCl)_2.\ PtCl_4 + 2H_2O$. Diese Formel verlangt einen Platingehalt von 27,59 Proc. Gefunden Pt = 27,36 Proc.

Hiermit ist der Beweis erbracht, dass auch das Samandaridin ein Derivat eines hexacyclischen, Stickstoff im Kern enthaltenden Kohlenwasserstoffs ist.

Unter den flüchtigeren Zusetzungsproducten des Samandaridins

liess sich durch die bekannte Fichtenspahnreaction die Anwesenheit von Pyrrol constatiren. In letzter Zeit hat Abel[1]) durch das Auffinden des Pyrrols und des Skatols unter den Zersetzungsproducten des Epinephrins, der wirksamen Substanz der Nebennieren, sowie durch Vergleich einer aus seinen Analysen berechneten Formel mit den empirischen Formeln bekannter Alkaloïde, es wahrscheinlich gemacht, dass auch diese im thierischen Organismus vorkommende Substanz der Klasse der Pyridin- oder Chinolinderivate angehört, was durch die Angabe v. Fürth's[2]) der bei der trocknen Destillation des Suprarenins (Epinephrins) mit Zinkstaub Pyridin erhalten zu haben glaubt, noch wahrscheinlicher gemacht wird. Schon Moore[3]) hatte die Anwesenheit eines Pyridinkerns in der wirksamen Substanz der Nebennieren, aber aus anderen Gründen, angenommen. Auch hält Langer[4]) das Bienengift nach seinen Reactionen für eine Base. Indessen fehlt in beiden Fällen noch die endgültige Beweisführung.

Was nun die Beziehungen des Samandarins zum Samandaridin, das Verhältniss der chemischen Constitution des ersteren zum zweiten betrifft, so ergiebt sich, wenn man von der einen Formel die andere subtrahirt, eine Differenz von C_6H_9N. Man darf wohl wohl vermuthen, dass es sich hier um eine Methylpyridingruppe — $C_5H_5(CH_3)N$ — handelt, die das Samandarin mehr besitzt als das Samandaridin. Vielleicht wird es gelingen, aus dem Samandaridin durch Einwirkung eines Halogenmethylpyridins das Samandarin zu erhalten.

Ob das eine Alkaloïd aus dem anderen entsteht, z. B. das Samandarin aus dem Samandaridin durch Synthese, das letztere aus jenem durch Spaltung, lässt sich zur Zeit nicht entscheiden. Es ist nicht unwahrscheinlich, da so der aromatische Kern der Eiweissstoffe die Muttersubstanz für beide bilden könnte.

Bisher nahm man an, dass nur im Pflanzenorganismus den Chinolinderivaten angehörende, giftige Alkaloïde gebildet werden. Durch die Reindarstellung des Samandarins und des Samandaridins und ihre Charakterisirung als Isochinolinabkömmlinge ist diese Fähigkeit auch für den thierischen Organismus dargethan. Die Muttersubstanzen für solche Producte stammen allerdings in letzter Linie aus dem Pflanzenreich.

---

1) Abel, Johns Hopkins Hospital Bulletin. No. 90—91. Sept.—Oct. 1898.

2) v. Fürth, Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. XXVI. S. 43. 1898.

3) Moore, On the Chromogen and on the active physiological Substance of the suprarenal Gland. Journal of Physiology Vol. XXI. 1897.

4) Langer, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVIII. S. 392. 1897.

VI.

Aus der medicinischen Klinik des Prof. Kraus in Graz.

Ueber die Resorption wässeriger Salzlösungen aus dem menschlichen Magen unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen.

Von

Dr. Th. Pfeiffer, klinischem Assistenten und Dr. Aug. Sommer d. J.

Die Frage nach den Wegen und den Triebkräften der Resorption von Nährstoffen aus dem Magendarmkanal kann bekanntlich nicht allgemein gelöst werden, da beide nach der Natur der resorbirten Körper verschieden sind. Der Aufnahme der Fette und des Peptons gegenüber, bei welcher vitale Funktionen im engeren Wortsinne in Betracht kommen, erinnert die Aufsaugung von Salzen in wässerigen Lösungen an den physikalischen Process der Diffusion, beziehungsweise der Osmose. Bei der Unmöglichkeit, diese Resorption unmittelbar zu beobachten, die Salze auf ihrem Wege durch die Wand des Verdauungsrohres zu verfolgen, kann nur aus den Veränderungen, welche der Magen-Darminhalt während der Aufsaugung erleidet, ein Rückschluss auf die Zusammensetzung des Resorbirten und weiter allenfalls auf die hierbei wirksamen Kräfte gemacht werden. Verwischt wird die Reinheit der Beobachtung dadurch, dass die Zusammensetzung der Inhaltsflüssigkeit nicht nur durch Verschwinden von gelöster Substanz und Lösungsmittel, sondern auch durch Hinzutreten eines Secretes verändert wird. Deshalb ist der Dünndarm, als der vornehmlich resorbirende Abschnitt des Verdauungstractes, in welchem die Absonderung gegenüber der Aufsaugung sehr zurücktritt, zu solchen Studien besser geeignet als der Magen mit seinem reichlichen Secret. Naturgemäss sind aber (abgesehen von besonderen günstigen Zufällen) derartige Experimente auf Thiere beschränkt. Wenn es somit vortheilhaft war, zuerst unter den einfacheren im Darme vorhandenen Bedingungen die Gesetze der Salzresorption zu studiren und diese mit der Diffusion von Salzlösungen durch homogene

Membranen und thierische Scheidewände ausserhalb des Körpers in Vergleich zu stellen, so ist andererseits der Versuch gerechtfertigt, das so Errungene auf die menschliche Physiologie und Pathologie anzuwenden. Nach dieser Richtung aber sind wir auf den Magen angewiesen, der allerdings wesentlich complicirtere Verhältnisse bietet. Es kommt hier nämlich nicht allein in Betracht, dass ein Säure und Salze enthaltender Saft secernirt wird, sondern auch, dass ein unbekannter, die aufgesaugte Menge übertreffender Theil der in den Magen eingebrachten Flüssigkeit mit wechselnder, vermuthlich von deren Concentration abhängiger Geschwindigkeit in den Darm entleert wird. Der letztgenannte Umstand schliesst ein Eingehen auf absolute Werthe der Flüssigkeits- und Salzbewegung von vornherein aus und lässt nur die Erörterung relativer (Concentrations-)Veränderungen zu. Diese aber werden wiederum durch den erstgenannten Factor modificirt, wenn auch die Magensaftabscheidung auf Einführung wässeriger Salzlösungen keine erhebliche ist.

Für das Studium der qualitativen Aenderungen, welche wässerige Lösungen von Salzen (und krystalloiden Stoffen überhaupt) in serösen Höhlen oder im Darme während des Resorptionsvorganges erleiden, hat sich bekanntlich die Anwendung der kryoskopischen Methode sehr fruchtbar erwiesen. Sie giebt uns die molekulare Concentration einer Lösung an, gestattet also, weil die Gefrierpunktserniedrigung einer Lösung, als colligative Eigenschaft, nur durch die Zahl der gelösten Moleküle (die dissociirten Ionen als Moleküle betrachtet) unabhängig von deren Natur bedingt ist, den unmittelbaren Vergleich verschiedener gelöster Stoffe. Die Zusammensetzung der längere Zeit im Darme verweilenden Flüssigkeit ferner ist keine einfache mehr, sondern setzt sich aus mehreren Componenten zusammen, welche wiederum nur mittels einer allen gelösten Molekülen gemeinsamen (colligativen) Eigenschaft auf ein einheitliches Maass zurückgeführt werden können. Ausserdem hat die Kenntniss der osmotischen Gesammtspannung und ihres Wechsels die treibenden Kräfte der Aufsaugung zu beurtheilen gestattet. Während die Discussion über den letztgenannten Punkt, die (nicht unmittelbar greifbaren) Triebkräfte noch nicht abgeschlossen ist, herrscht über das Thatsächliche, das Verhalten des molekularen Gehaltes von Lösungen im Darm, volle Uebereinstimmung. Mag nämlich die in den Darm eingeführte Lösung die gleiche, eine höhere oder niedrige Molekülconcentration haben als die Blutflüssigkeit (ihr iso-, hyper- oder hypotonisch sein) stets stellt sich ihre Gesammtconcentration auf die des Serums ein oder zeigt wenigstens eine Concentrationsänderung nach dieser

Richtung hin in mehr oder weniger ausgiebiger Weise, mit anderen Worten, dem Serum von vornherein isotonische Lösungen verändern ihre Gesammtspannung nicht, hypertonische Lösungen werden verdünnt, hypotonische eingeengt. Trotz zum Theil grundsätzlich verschiedener Auffassung des Resorptionsvorganges (Heidenhain — Hamburger) sind alle Untersucher zu diesem Ergebniss gelangt.[1])

Die Einstellung der Concentration der Lösungen auf jene des Serums geschieht jedoch nicht einfach durch Wasserbewegung, ebensowenig wie die Zusammensetzung dem Serum isotonischer Salzlösungen unverändert bleibt, vielmehr wird, nach allen vorliegenden Untersuchungen, bei jeder Concentration auch Salz resorbirt, während andere Salzmoleküle in die Versuchsflüssigkeit eintreten. Der Vorgang ist also ein verwickelter und setzt sich einerseits aus Wasserbewegung, andererseits aus Salzbewegung nach 2 Richtungen zusammen. Die Erklärung dieser Thatsachen nun ist strittig. Während Heidenhain und auch O. Cohnheim neben physikalischen, die Annahme einer physiologischen Triebkraft zur Deutung für nothwendig halten, stehen Hamburger u. a. auf dem Standpunkte, dass die Aufsaugung der Lösungen von Krystalloidsubstanzen durch physikalische Kräfte (osmotische Spannkraft, hydrostatischer Druck, Imbibition, Saugkraft des strömenden Blutes) allein erklärbar ist. Diese physikalische Auffassung hat jüngst durch Höber eine neue Stütze erhalten, der nachweisen konnte, dass die Resorptionsgeschwindigkeiten einer Reihe verschiedener Salze und einiger Zucker, abgesehen von geringen anderweitig erklärbaren Abweichungen, sich wie ihre Diffusionsgeschwindigkeiten verhalten, also von dem Dissociationsgrade ihrer Moleküle und der Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen abhängen.

Ob sich die molekulare Concentration von Salzlösungen im menschlichen Magen in derselben Weise ändert, wie im Darme und in den serösen Höhlen verschiedener Thierarten, war zur Zeit, als wir an die folgenden Untersuchungen gingen, noch nicht studirt worden. Erst vor wenigen Wochen, bereits nach Abschluss unserer eigenen

1) R. Heidenhain, Neue Versuche über die Aufsaugung im Dünndarm. Pflüger's Archiv Bd. LVI. S. 579. — Orlow, Pflüger's Archiv Bd. LIX. S. 170. — Hamburger, Du Bois' Archiv 1895. S. 281 und 1896, S. 431. — O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biologie Bd. XXXVI. S. 129. — Leathes-Starling, Journ. of physiol. Vol. XVIII. p. 106. — Kövesi, Centralbl. f. Physiol. Bd. XI. Nr. 18—19. R. Höber, Pflüger's Archiv Bd. LXX. S. 624; Bd. LXXIV. S. 246. — W. Roth, Du Bois' Archiv 1898. S. 542.



Versuche, haben Roth und Strauss[1]) in einer ausführlichen Arbeit die Frage erörtert, wie wässerige Lösungen von Kochsalz und Traubenzucker ihren molekularen (gemessen an der Gefrierpunktserniedrigung) und ihren relativen Gewichtsgehalt an NaCl und Zucker im Magen des Menschen ändern. Wir halten dennoch die Mittheilung unserer eigenen Versuche für nothwendig, nicht bloss weil wir dieselben auf einige andere Substanzen ausgedehnt haben, sondern vielmehr weil unsere Ergebnisse von denen der beiden genannten Autoren in wichtigen Punkten abweichen.

Auf eine ausführliche Wiedergabe der Litteratur über die Resorptionsfähigkeit des Magens kann mit Rücksicht auf die eben genannte Arbeit, welche eine solche enthält, verzichtet werden. Es sei nur erwähnt, dass sich auf den menschlichen Magen Versuche von Jaworski,[2]) Miller,[3]) Winter,[4]) H. Strauss[5]) und Kaminer[6]) beziehen. Uebrigens sind manche der einschlägigen Untersuchungen auch methodisch nicht einwandsfrei. Miller und zum Theil auch Strauss haben das specifische Gewicht der eingeführten und der ausgeheberten Lösungen ermittelt. — Die Bestimmung des specifischen Gewichtes aber ist schon deshalb für unsere Betrachtungsweise nicht geeignet, weil das specifische Gewicht einer Salzlösung sich aus 2 Gliedern additiv zusammensetzt, von denen das eine nur von der Säure, das andere nur von der Basis abhängt und deshalb, ebensowenig wie die durch den relativen Gewichtsgehalt ausgedrückte Concentration, Lösungen verschiedener Salze direct untereinander vergleichen lässt. Sind ferner mehrere Lösungsbestandtheile vorhanden, so giebt das specifische Gewicht keinerlei Aufschluss über die Zahl der gelösten Grammmoleküle, es kann somit das specifische Gewicht der Magenflüssigkeit nicht mit dem einfacher Salzlösungen und auch nicht mit dem des Serums verglichen werden, weil dessen Dichte wiederum über seinen molekularen Gehalt nichts aussagt. Beispielsweise entspricht dem specifischen Gewichte des menschlichen Serums das einer 4 proc. NaCl-Lösung (1029 bei 15°C), während dessen molekularer Gehalt annähernd

---

1) W. Roth und H. Strauss, Untersuchungen über den Mechanismus der Resorption und Sekretion im menschlichen Magen. Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. XXXVII. S. 144.

2) Jaworski, Zeitschrift f. Biologie Bd. XIX. S. 497.

3) J. Miller, Archiv f. Verdauungskrankheiten Bd. I. S. 231.

4) J. Winter, Archives de physiol. 1896. p. 296.

5) H. Strauss, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXIX. S. 221.

6) Kaminer, Inaug.-Dissert. Berlin 1896.

dem einer 1 proc. NaCl-Lösung gleichkommt. Soll deshalb die Resorption von Lösungen krystalloider Stoffe verschiedener chemischer Natur in vergleichbarer Weise untersucht und namentlich der Frage näher getreten werden, inwiefern dieselbe osmotischen Vorgängen ähnelt, so kann nur eine die molekulare Concentration unabhängig von der Art der gelösten Moleküle anzeigende Methode, wie die Gefrierpunktsbestimmung, zum Ziele führen.

I. Methodisches.

Naturgemäss mussten wir zunächst trachten, uns eine physiologische Grundlage zu schaffen, was uns durch die Opferwilligkeit mehrerer Studenten ermöglicht wurde; nebenher verwendeten wir auch einige magengesunde Kranke der Klinik zu einschlägigen Versuchen. Daran reihten wir die Untersuchungen kranker Magen, welche aber nicht weiter ausgedehnt wurden, weil deren Ergebnisse nicht von denen an normalen Magen gewonnenen verschieden waren.

Unsere Versuchspersonen tranken morgens nüchtern eine gemessene Menge (rund 700 ccm) der Lösung, welche meist nach 30 Minuten, nur einige Male, aus noch zu erwähnenden Gründen, früher oder später (20 bis 45 Minuten), mit dem Magenschlauch unter Aspiration wieder ausgehebert wurde. Die zurückerhaltene Flüssigkeit wurde gemessen und in die Tabellen deren Menge, ausgedrückt in Procenten der eingeführten, eingestellt. Die Gefrierpunktserniedrigung der Versuchslösung und der Magenflüssigkeit wurde mit dem Beckmann'schen Gefrierapparat unter den üblichen Vorsichtsmaassregeln bestimmt. Die Lösungen wurden für jeden einzelnen Versuch frisch bereitet und jedesmal ihr Gefrierpunkt ermittelt. Deshalb genügte das Abwägen der Substanz mit der Handwage, und daraus erklären sich die Abweichungen der Gefrierpunktserniedrigung für Lösungen (nur annähernd) gleichen Procentgehaltes desselben Körpers. Der Gefrierpunkt destillirten Wassers wurde häufig nachgeprüft. Zur Untersuchung gelangten Lösungen von Na_2SO_4, NaCl, $MgSO_4$, Seignettesalz und Rohrzucker, also ein Salz einer einbasischen und Salze einer zweibasischen anorganischen Säure, von letzterer das eines einwerthigen und das eines zweiwerthigen Metalles, ferner das Doppelsalz einer zweibasischen organischen Säure und endlich ein Nichtelektrolyt. Im ganzen verfügen wir über 123 an neun normalen Versuchspersonen und 26 an 4 Kranken angestellte Einzelversuche.

II. Versuchsergebnisse.

a. Normalversuche.

Discutiren wir zunächst nur die physiologischen Versuche und theilen uns dieselben in drei Gruppen, je nachdem sie dem Serum gleiche, oder eine grössere oder geringere Concentration als dieses hatten. Die Gefrierpunktserniedrigung des Serum wurde im

Einzelfalle nicht bestimmt, sondern als Maassstab der hpysiologische Mittelwerth $\Delta = -0{,}56^0$ C. zu Grunde gelegt.

1. Versuche mit hypertonischen Lösungen.

Die in dieser Versuchsreihe angewendeten Lösungen waren solche von $2^1/_2$—$4^1/_2$ Proc. Na_2SO_4, 1—2 Proc. NaCl, 6—10 Proc. $MgSO_4$, 5—7 Proc. Seignettesalz und 10—20 Proc. Rohrzucker, und hatten einen Gefrierpunkt von —0,61 bis —1,40° C. Ganz unabhängig von der Natur der gelösten Substanz nahm die molekulare Concentration aller dieser Lösungen im Magen ab, und zwar umsomehr, je mehr dieselbe jene des Serum überschritt. Das Steigen des Gefrierpunktes betrug 0,02—0,22° C. Roth und Strauss, deren Ergebnisse in diesem Punkte grundsätzlich den unseren gleichen, erhielten Differenzen von 0,34—0,86° C., weil ihre hypertonische NaCl- und Zuckerlösungen beträchtlich höher concentrirt waren ($\Delta = 1{,}71$ bis 2,36° C.) als unsere. O. Cohnheim[1]) hat in einer Erörterung der von Kövesi mit 5—10procentigen Na_2SO_4-Lösungen am Hundedarm angestellten Versuche eingewendet, dass solche das Epithel schädigen und dadurch abnorme Versuchsbedingungen schaffen. Wir glaubten deshalb so hohe Concentrationen vermeiden zu sollen und um so leichter entbehren zu können, als auch bereits dünnere Lösungen wesentlich dasselbe Ergebnis lieferten.

Der molekulare Gehalt dem Serum hypertonischer wässeriger Lösungen von Krystalloidsubstanzen nimmt also ebenso wie im Darm auch im menschlichen Magen ab, doch pflegt in ersterem die Concentration des Darminhaltes der des Serum sich deutlicher zu nähern oder vollständig mit derselben auszugleichen. Die Entleerung des Magens in den Dünndarm macht es unmöglich, den Versuch beliebig lange auszudehnen; einige darauf gerichtete Versuche mit einer Na_2SO_4-Lösung ($\Delta = -0{,}75^0$) zeigten einen geringen Einfluss der Zeitdauer des Verweilens im Magen auf die Gehaltsabnahme dieser Flüssigkeit, der Ausgleich geschieht im Darme jedenfalls rascher (O. Cohnheim).

2. Versuche mit hypotonischen Lösungen.

Obzwar der Gefrierpunkt des menschlichen Blutserum, wie bereits erwähnt wurde, nicht viel von —0,56° C. abweicht, soll doch aus Gründen der Uebersichtlichkeit vorläufig nur das Verhalten von Lösungen besprochen werden, deren Gefrierpunktserniedrigung geringer als —0,38° C ist. Die untere Concentrationsgrenze der zur

1) O. Cohnheim, Habilitationsschrift, München 1898 und Zeitschrift für Biologie Bd. XXXVII.



Prüfung gelangten Lösungen liegt bei dem Gefrierpunkt —0,08° C. Lösungen von 0,25—1 Proc. Na_2SO_4, 0,25—0,5 Proc. NaCl, 1 Proc. $MgSO_4$, 0,5—1,5 Seignettesalz und 2—6 Proc. Rohrzucker entsprechen dieser Concentrationsbreite. Die Gefrierpunktserniedrigung der genannten Lösungen ist nach dem Aufenthalte im Magen bedeutender geworden, d. h. ihre molekulare Concentration hat zugenommen, ein Verhalten, welches jenem ebensolcher Lösungen im Darme gleichkommt. Allerdings ist dieser relative Gehaltszuwachs sehr verschieden gross und im allgemeinen weniger deutlich als die entsprechende Verdünnung übergespannter Lösungen, sie beträgt 0,02—0,11° C. Auch hier ist der Wechsel der Concentration meist grösser bei den vom Serum weiter abweichenden, also dünnen Lösungen, obwohl sich durchaus keine strenge Proportionalität aufstellen lässt. Ebensowenig ist die Concentrationszunahme von Lösungen verschiedener Körper gleichen molekularen Gehaltes bei demselben Menschen, noch auch jene derselben Substanz gleicher Concentration bei verschiedenen Personen gleich gross. Die Versuchsdauer wurde nur zweimal vergleichsweise abgeändert, einmal war das Ergebniss nach 30 und 40 Minuten identisch (bei Versuchsperson Spi. Na_2SO_4-Lösung $\Delta = -0{,}17^0$, Tabelle III), ein anderes Mal sank der Gefrierpunkt bei der Versuchszeit von 30 Minuten mehr als bei der von 20 Minuten (Sedl. Tabelle VI Na_2SO_4-Lösung $\Delta = -0{,}18^0$). Einige abweichende Resultate werden im folgenden Abschnitt besprochen.

3. Versuche mit isotonischen Lösungen.

Die dem Serum annähernd gleichgespannten Lösungen ($\Delta =$ $-0{,}55$ bis $-0{,}59^0$) ändern entweder ihre Concentration nicht oder in so geringer Weise, dass die Differenz von Δ meist nicht mehr als 0,01° ausnahmsweise (2 mal) 0,02° C. beträgt. Da, wie erwähnt, die Gefrierpunktserniedrigung des Serum nicht bestimmt, sondern als mittlere physiologische angenommen wurde, so ändert diese geringe Differenz nichts an dem abzuleitenden Satze, dass Lösungen, welche annähernd den osmotischen Druck des Serum haben, auch im Magen demselben isotonisch bleiben. (Der procentische Gehalt dieser isotonischen Lösungen war 1,9 Proc. Na_2SO_4, 0,9 Proc. NaCl, 4,5 Proc. $MgSO_4$, 3,5 Proc. Seignettesalz, 9 Proc. Rohrzucker.)

Unsere Versuche lehren aber weiter, dass auch Lösungen, deren Gefrierpunkt um —0,45° C. liegt ($\Delta = -0{,}425$ bis $-0{,}48^0$), meist keinen Concentrationszuwachs erfahren, sondern unverändert bleiben oder eine kleine Schwankung ($\pm$ 0,01°) nach auf- oder abwärts zeigen. Daran schliessen sich 2 Versuche mit Lösungen von noch

geringerem molekularen Gehalt, nämlich einer mit 6 procent. Rohrzuckerlösung (Δ = —0,38⁰), deren Gefrierpunkt unverändert blieb und einer mit 0,5 procent. NaCl-Lösung, deren Gefrierpunkt von — 0,32⁰ auf —0,31⁰ schwankte (Versuchszeit 25 Minuten).

Die Reihe der dem Serum annähernd isotonischen Lösungen fügt sich also, ebenso wie diejenige der sehr niedrig gespannten, vollständig dem für den thierischen Darm ermittelten Verhalten, d. h. erstere bleiben isotonisch, letztere werden eingeengt. Eine Abweichung ergiebt sich nur, wie schon betont wurde, nach der quantitativen Richtung, indem die Concentrationsänderungen hier geringer sind und sich langsamer vollziehen als im Darm. Von den Ergebnissen, welche jüngst Roth und Strauss an dem Serum iso- und hypotonischer Kochsalz- und Zuckerlösungen erhalten haben, weichen die unseren grundsätzlich ab. Diese Autoren stellen nämlich für das Verhalten isotonischer NaCl-Lösungen im Magen den Satz auf: „Die Gefrierpunktserniedrigung sinkt von Werthen —0,57 bis —0,54 auf —0,52 bis —0,30⁰, d. h. die gesammte molekulare Concentration der eingeführten Originallösung hat während 20 Minuten eine Abnahme von 9—46 Proc. erfahren, die früher isotonische Lösung wurde bedeutend hypotonisch" und für isotonische Traubenzuckerlösungen geben sie an: „Die Gesammtconcentration hat eine erhebliche Senkung erfahren, ersichtlich aus der Abnahme der Gefrierpunktserniedrigungswerthe von —0,61 bis —0,56 auf — 0,55 bis —0,45⁰, also um 10—19,8 Proc. Dieselben wurden ebenfalls hypotonisch." Auch für hypotonische NaCl- und Traubenzuckerlösung ergab sich (bei Roth und Strauss) nur in der Minderzahl der Versuche Zunahme der Gesammtspannung, in einer weiteren keine Aenderung und in mehr als 40 Proc. eine Einbusse derselben. Methodisch ist hierzu zunächst zu bemerken, dass Roth und Strauss nicht so schwache Lösungen angewendet haben wie wir, denn der niedrigste Gefrierpunkt betrug bei ihnen —0,24⁰ C. (während wir bis —0,08⁰ gingen), die meisten ihrer Lösungen gaben eine Gefrierpunktserniedrigung von 0,30⁰ C. Bei dieser Concentration haben wir selbst einmal keinen Ausschlag (Differenz von Δ = —0,01⁰, niemals eine Abnahme, meist jedoch eine Zunahme der Gesammtspannung beobachtet. Jene hypotonischen Lösungen, deren Gefrierpunktserniedrigung zwischen —0,38 und —0,50⁰ liegt und sich bei uns wie die der streng isotonischen nicht änderte, büssten in den Versuchen von Roth und Strauss ebenfalls während des Aufenthaltes im Magen einen Theil ihres Gesammtgehaltes ein.

Wenn die Frage erörtert werden soll, ob die mit dem Serum iso-, hypo- und hypertonischen Lösungen gemachten Befunde überhaupt auf Grund osmotischer Gesetze erklärbar sind, muss zunächst bedacht werden, dass im Gegensatz zu rein physikalischen Versuchen über die Diffusion zweier Salzlösungen gegen einander im lebenden Körper die Aussenflüssigkeit (Blut) während der ganzen Versuchsdauer die gleiche molekulare Concentration behält, da dieselbe durch die Nierenthätigkeit beständig geregelt wird. Die Abnahme des Concentrationsgefälles im Verlaufe des Versuches ist hier daher ausschliesslich durch die veränderte Zusammensetzung der Innenflüssigkeit bedingt und erfolgt z. B. bei einer dem Serum isotonischen Lösung ihm fremder Moleküle für diese nur infolge ihres Austrittes und für die Serumsalze nur wegen ihrer Anhäufung im Mageninhalte, nicht aber auch (wie es bei ruhender Aussenflüssigkeit der Fall wäre) durch steigenden Gehalt dieser an ersteren und Verarmung derselben an den ihr eigenthümlichen Molekülen. Das Concentrationsgefälle sinkt also unter diesen Bedingungen langsamer, die Diffusion kann rascher geschehen. Weiter muss dann, ausser der Natur der gelösten Verbindung und des Lösungsmittels, auch die Durchlässigkeit der Membran, im gegebenen Falle der Magenwand, berücksichtigt werden. Jedenfalls spielen nämlich bei den Diffusionserscheinungen an thierischen Scheidewänden die Eigenschaften dieser eine entscheidende Rolle (Ostwald), beispielsweise sprechen unsere bisherigen Kenntnisse über die Resorptionsfähigkeit der Darm- und Magenwand sogar für wesentliche Unterschiede der Durchlässigkeit dieser beiden Membranen für Wasser und Salzmoleküle. v. Mering[1]) hat festgestellt und Moritz[2]) bestätigt, dass der sonst leere Magen (des Hundes) keine in Betracht kommende Menge Wasser resorbirt, und andererseits nachgewiesen, dass die Einfuhr hochconcentrirter (stark hypertonischer) Lösungen reichliche Wasserabscheidung in den Magen bewirkt. Beobachtungen von Meade-Smith[3]), Anrep[4]), Strauss, Kaminer, Miller zeigen diesen Wasserstrom gleichfalls an. Die Magenwand ist also in der Richtung nach dem Mageninneren für Wasser relativ gut durchlässig, in umgekehrter Richtung jedoch anscheinend nicht. Die Resorbirbarkeit der meisten von uns angewendeten Substanzen (ob specielle Untersuchungen über Seignettesalz vorliegen, ist uns unbe-

1) v. Mering, Verhandlg. des Congresses f. inn. Med. 1893. S. 470.
2) Moritz, Ebenda S. 483.
3) Meade-Smith, Du Bois' Archiv. 1884.
4) Anrep, Ebenda 1881.

kannt) aus dem Magen, also die Durchlässigkeit der Scheidewand für die gelösten Moleküle ist anderweitig ermittelt worden. O. Cohnheim hat angegeben, dass die intacte Darmwand für NaCl-Moleküle nur in der Richtung nach der Blutbahn, nicht aber umgekehrt durchgängig sei, der geringe NaCl-Gehalt von in den Darm eingeführten Zuckerlösungen entspreche dem secernirten Darmsaft. Ohne die Berechtigung dieser Deutung für den Darm irgendwie discutiren zu wollen, glauben wir, dass nach den Untersuchungen von Roth und Strauss und nach unseren eigenen, gleich zu schildernden Erfahrungen Diffusion von Cl-Molekülen in das Mageninnere angenommen werden muss.

Genauer Einblick in die bei der Resorption krystalloider Substanzen

Tabelle I.

Procentgehalt (abgerundet)	Eingeführte Lösung			Mageninhalt			Resorbirt Na_2SO_4		
	Δ	Na_2SO_4		Δ	Na_2SO_4		g	Procent	Molen
		g	Molen		g	Molen			
0,25	0,09	0,2533	0,0018	0,155	0,2252	0,0016	0,0281	11,06	0,0002
1,5	0,47	1,4733	0,0106	0,46	1,3066	0,0094	0,1707	11,55	0,0012
1,9	0,57	1,8984	0,0137	0,555	1,5611	0,0112	0,3373	10,82	0,0025
4	1,13	3,9766	0,0287	1,05	3,6095	0,0260	0,3671	9,23	0,0027
				1,07	3,5823	0,0258	0,3943	9,90	0,0029

Die absolute Menge des resorbirten Na_2SO_4 wächst mit zunehmendem Gehalt der eingeführten Lösung, jedoch nicht proportional, sondern in etwas geringerem Verhältniss, so dass die relative resorbirte Menge um ein geringes abnimmt. Die Menge des in den Magen eintretenden NaCl dagegen ist grösser gegenüber schwach als gegenüber stark concentrirten Lösungen. Führen wir beide auf ein gemeinschaftliches Maass zurück, als welches sich der Gehalt an Gramm-Molekulargewichten („Molen" Ostwald) eignet, so zeigt sich, dass bei Einbringung dem Serum annähernd isotonischer Na_2SO_4-Lösung in den Magen gleich viele Salzmolen ein- und austreten; die geringe Differenz liegt wohl innerhalb der Fehlerbreite. Dasselbe gilt für die der isotonischen nahestehende 1,9 proc. Na_2SO_4-Lösung ($\Delta = -0,47^0$ C.). In hypotonische Lösungen wandern mehr NaCl-Molen ein, als Na_2SO_4-Molen durch die Magenwand austreten, und aus hypertonischen Lösungen wandern mehr Na_2SO_4-Molen aus, als Kochsalz-Molen in den Mageninhalt gelangen. Daraus geht hervor, dass sowohl

aus dem Magen sich abspielenden, aus Wasser- und Salzbewegung zusammengesetzten Vorgängen könnte nur durch quantitative Analyse der Magenflüssigkeit gewonnen werden. Es genügt jedoch die Bestimmung ihres Gehaltes an der eingeführten Verbindung und an Cl, weil die anderen Salze relativ sehr zurücktreten. Ebenso ist es zulässig, sämmtliches Cl als NaCl zu rechnen, umsomehr, als die Gefrierpunktserniedrigung von HCl- und NaCl-Lösungen in den in Betracht kommenden Concentrationen nahezu gleich ist. Wir haben eine solche Versuchsreihe an der gesunden Versuchsperson med. Spi. mit Na_2SO_4 durchgeführt.

Der Gehalt an schwefelsaurem Salz wurde in der eingeführten und ausgeheberten Flüssigkeit als $BaSO_4$ bestimmt, der Gesammtchlorgehalt als NaCl nach Volhard gefunden, die Gesammtacidität mit $\frac{n}{20}$ Lauge festgestellt.

TABELLE I.

NaCl Gehalt des Mageninhaltes	HCl Gehalt des Mageninhaltes	NaCl Molen	Differenz der Molen	Einfuhr ccm	Rückstand ccm	Rückstand Proc.	Versuchszeit
0,10	0,04	0,0017	+ 0,0015	700	240	34,3	30 Minuten
0,10	0,02	0,0017	+ 0,0005	700	270	38,5	
0,105	0,03	0,0018	− 0,0007	700	(140)	(20,0)	
0,06	0,009	0,001	− 0,0017	700	540	77,1	
0,06	0,008	0,001	− 0,0019	700	580	82,8	

die Zahl der aus tretenden (resorbirten) als die Zahl der in den Magen gelangenden Salzmolen von der molekularen Concentration der eingeführten Lösung abhängig ist, dass also auch für den Eintritt der Cl-Molküle physikalische Verhältnisse maassgebend zu sein scheinen. Wir haben bei einer grösseren Zahl der übrigen Versuche mit verschiedenen Salz- und Zuckerlösungen theils den NaCl-Gehalt, theils die Gesammtacidität als HCl bestimmt und meist höhere Cl- und HCl-Werthe bei weniger concentrirten Versuchsflüssigkeiten gefunden. Auch Strauss und Roth ist ein gegensätzliches Verhalten zwischen Aciditätswerthen und Concentration mehrfach begegnet.

In allen ihren Versuchen haben die genannten Verfasser ausser der Gefrierpunktsbestimmung auch den Gehalt des Mageninhaltes an Zucker und Chlor ermittelt, um neben der molekularen Gesammtconcentration auch das Gewichtsverhältniss der einzelnen Lösungsbestandtheile kennen zu lernen. Versuche mit Kochsalzlösungen können aber deshalb keinen klaren Einblick in die Resorptionsvor-

gänge geben, weil die Kenntniss des Chlorgehaltes des Mageninhaltes keinen Aufschluss darüber giebt, wie viel Chlor den Magen verlassen hat, und wie viel allenfalls hinzugekommen ist. Die Untersuchungen mit Traubenzuckerlösungen lehrten Roth und Strauss, dass stets Zucker resorbirt wurde, dass aber die Abnahme des Zuckergehaltes ausnahmslos grösser war, als jene der durch die Gefrierpunktserniedrigung angezeigten Gesammtconcentration. Der Ausgleich ist durch Ansteigen der Chlormenge nahezu hergestellt, jedoch war hier, wie schon auseinandergesetzt wurde, immer (auch in Versuchen mit iso- und hypotonischen Lösungen) die Magenflüssigkeit verdünnter als die eingeführte Lösung.

Die Resorption hypertonischer Lösungen lässt sich leicht aus physikalischen Gesichtspunkten betrachten. Es findet einerseits Bewegung von Salzmolekülen statt, und zwar wandern mehr Moleküle aus der höher gespannten Salzlösung aus, als in dieselbe aus dem Serum hineingelangen; dadurch sinkt der osmotische Druck (und Δ) der Lösung. In demselben Sinne wirkt das durch die Magenwand einströmende Wasser. Die Vorstellung, dass dem Serum isotonische Lösungen durch Diffusion zur Aufsaugung gelangen, unterliegt auch keiner Schwierigkeit. Befinden sich zu beiden Seiten einer Membran 2 Lösungen verschiedener Körper in gleicher molekularer Concentration, so wird, da für jeden derselben der Partiardruck auf der anderen Seite Null ist, jeder die trennende Wand in entgegengesetzter Richtung durchwandern, bis für beide kein Concentrationsgefälle mehr besteht. Es werden daher theoretisch bei gleichbleibender Gesammtconcentration so lange Serumsalze in den Magen gelangen, bis ihre molekulare Concentration hier der des Serum gleicht, andererseits aber werden, da die in das Blut gelangende Salzmoleküle beständig wegtransportirt werden, der Partiardruck für diese also hier immer Null bleibt, alle diese eingeführten Moleküle aus dem Magen verschwinden können. NaCl-Lösungen, deren Gefrierpunktserniedrigung der des Serum gleichkommt, haben einen grösseren Partiardruck an NaCl als das Serum und sollten theoretisch bei unveränderter Gesammtspannung so lange NaCl abgehen bis ihr Kochsalzgehalt dem der Blutflüssigkeit entspricht. Für die Zunahme der Gesammtconcentration hypotonischer Lösungen kann ein Wasserstrom aus dem Magen nach der Blutbahn nicht angenommen werden, weil die Ergebnisse der Versuche v. Mering's gegen diese Voraussetzung sprechen, es kann also nur mit Bewegung von Salzmolekülen gerechnet werden. Hier tritt nun der Fall ein, dass die Scheidewand 2 Lösungen trennt,

von denen die der schwerer diffusiblen Verbindung, das ist mit Rücksicht auf die eigenthümlichen Durchlässigkeitsverhältnisse der lebenden Magenwand immer die Blutlösung, eine höhere molekulare Concentration hat als die der leichter diffundirenden (R. Höber[1]). Unter diesen Bedingungen können mehr der langsamer diffundirenden Moleküle in der Zeiteinheit durch die Wand treten als der rascher diffusiblen oder, wenn die Membraneigenschaften eine wesentliche Rolle spielen, eine grössere Zahl von Molekülen sich in jener Richtung bewegen, nach welcher die Bewegung gewöhnlich langsamer sich vollzieht. Trotz der relativen Behinderung des NaCl-Eintrittes in das Mageninnere können also doch mehr Kochsalzmolen in denselben gelangen, als andere Salzmolen hinausdiffundiren. Das ist nach Maassgabe unseres in Tabelle I enthaltenen Versuches mit Na_2SO_4-Lösung ($\Delta = -0{,}09^0$ C.) auch thatsächlich der Fall. Wird Kochsalzlösung von geringerem osmotischen Druck als jener des Serum und als der NaCl-Partiardruck des letzteren in den Magen gebracht, so verhält es sich wegen der Verschiedenartigkeit der Wanddurchlässigkeit doch so, als ob es sich um 2 Salze von verschiedener chemischer Natur und verschiedener Diffusibilität handeln würde.

Wenn der Ausgleich hypotonischer Lösungen mit dem Serum langsamer erfolgt, als nach Maassgabe der einschlägigen Erfahrungen für den Darm zu erwarten wäre, so liegt der Gedanke nahe, dass die Magenwand für Wasser- und Salzmoleküle weniger durchlässig ist als die Darmwandung. Auch der Befund, dass Lösungen, deren Concentration wenig unter der des Serum steht, dieselbe im Magen unverändert erhalten, ist wohl in demselben Sinne zu erklären: der geringe osmotische Druckunterschied bewirkt, wenigstens innerhalb der durch andere Umstände beschränkten Versuchsdauer, wegen der geringen Durchlässigkeit der Membran keinen genügenden Austausch.

Die besprochenen eigenartigen Verhältnisse der Permeabilität sind es, welche die resorbirende Wand von homogenen Membranen wesentlich unterscheiden und den Aufsaugungsvorgang von Krystalloiden gegenüber der einfachen (physikalischen) Salzdiffusion als etwas Besonderes erscheinen lassen.

Während wir also unsere eigenen Versuchsergebnisse lediglich auf Grund der für die Osmose geltenden physikalischen Gesetze erklärbar finden, haben Roth und Strauss, um ihre, von den unseren wesentlich abweichenden, Beobachtungen über das Verhalten dem

---

1) R. Höber, Pflüger's Archiv Bd. LXXIV.

Serum iso- und hypotonischer Lösungen im Magen deuten zu können, angenommen, dass der osmotische Gleichgewichtszustand (isotonischer Lösungen) durch Eingreifen eines neuen Factors, einer Kraftquelle, welche nicht in der osmotischen Spannkraft der beiderseitigen Lösungen, sondern ausserhalb derselben liegt, eine Verschiebung erfährt, und haben als solche die secretorische Thätigkeit der Zelle betrachtet. Gewiss ist eine derartige Annahme nicht von der Hand zu weisen, die Beurtheilung des Einflusses aber, welchen die Drüsensecretion auf den molekularen Gesammtgehalt des Mageninhaltes ausüben könnte, würde die Kenntniss der Menge und der Concentration des abgesonderten Magensaftes erfordern. Die Entleerung des Magens nach dem Darm hin kommt hierbei nicht in Betracht. Für die durch Diffusion und Secretion bewirkte gesammte Flüssigkeitsbewegung liesse sich allerdings ein Maass durch Einbringen einer völlig unresorbirbaren Substanz (Fettemulsion nach dem Vorschlage v. Mering's) gewinnen, für die durch die Drüsenthätigkeit allein gelieferte Wassermenge fehlt ein solches. Diese etwa aus dem procentischen HCl-Gehalt zu berechnen, in der Weise wie Gumilewski[1]) unter der Annahme einer constanten Zusammensetzung des Darmsaftes, aus dessen Alkalescenz seine Menge ausgerechnet hat, geht hier nicht an. Ob überhaupt die Annahme berechtigt ist, dass die Secretion des Magensaftes der Zunahme der osmotischen Spannung schwach hypotonischer Lösungen entgegenwirke, hängt von der Concentration des Secretes ab, denn dieses kann im günstigsten Falle den gesammten Mageninhalt auf seinen eigenen Gehalt bringen. Winter hat die Gefrierpunktserniedrigung „nüchternen Magensaftes“ zwischen —0,37° bis —0,55°, meist bei —0,45° C. gefunden. Strauss und Roth geben (für zwei nicht normale Magen) den Gefrierpunkt des „nüchternen Secretes“ mit —0,35° bis —0,50° C. an. Zur Erklärung unserer Befunde würden diese Zahlen ausreichen, es soll jedoch durchaus nicht die, gewiss kaum ohne weiteres halbare Annahme gemacht werden, dass das „nüchterne Sekret“ und das auf Einführung von Nährstoffen gelieferte in Bezug auf Salzsäure und Salze gleich zusammengesetzt ist. Der gesammte Mageninhalt, bestehend aus Einfuhr und Secret, müsste allerdings, wenn die Voraussetzung osmotischer Vorgänge richtig ist, wieder den Gesetzen der Diffusion unterliegen, es ist jedoch denkbar, dass der beständige Zutritt des verdünnenden Saftes den langsamer erfolgenden Ausgleich mit der höher concentrirten Aussenflüssigkeit (Blut) hemmt. Wenn sich also Abweichungen

1) Gumilewski, Pflüger's Archiv Bd. XXXIX. S. 556.



zwischen unseren Versuchsergebnissen und den von Roth und Strauss gefundenen herausstellen, so könnten diese Unterschiede, die von den genannten Autoren gegebene Erklärung vorläufig als richtig vorausgesetzt, daraus abgeleitet werden, dass die von Roth und Strauss untersuchten Magen reichlicheres und dünneres Secret lieferten, als unsere. Diese Untersucher scheinen, wofür spätere Angaben ihrer Arbeit sprechen, nicht normale Magen geprüft zu haben und sind vielleicht zum Theil deshalb zu von den unseren verschiedenen Resultaten gelangt. Jedenfalls muss hervorgehoben werden, dass nach unseren Versuchen die Salzlösungen im Magen denselben einfachen physikalischen Gesetzen zu folgen scheinen wie im Darm, während die Ergebnisse von Roth und Strauss diesen nicht entsprechen, vielmehr die Heranziehung von Hülfserklärungen erfordern.

Es sei übrigens noch darauf hingewiesen, dass auch ohne solche pyhsiologische Hülfsvorstellungen die Verdünnung einer dem Serum isotonischen Lösung vorstellbar wäre. Sind nämlich zwei einander isotonische Lösungen verschiedener Salze, also Lösungen, welche in der Volumeinheit die gleiche Anzahl verschiedener Moleküle enthalten, durch eine durchlässige Membran getrennt, so kann bei verschiedener Diffusionsgeschwindigkeit der beiden gelösten Körper der osmotische Druck auf jener Seite der trennenden Wand sinken, auf welcher sich die Lösung der rascher diffundirenden Verbindung befindet. Beide Molekülarten wandern, ihrem Partiardruck entsprechend, durch die Scheidewand, und bei grösserer Geschwindigkeit der einen können auf ihrer Seite in einer gegebenen Zeit mehr Moleküle verschwinden als einwandern (R. Höber[1]). Für physiologische Ueberlegungen (Magen-, Darmwand) käme mehr als die Diffusionsgeschwindigkeit von Serumsalzen und Magendarminhaltssalzen die Durchlässigkeit der Membran in Betracht, welche nicht nach beiden Richtungen gleich ist.

Die Bestimmung der am Ende des Versuches rückständigen Inhaltsmenge des Magens begegnet beim Menschen grossen Schwierigkeiten. Allerdings ist es theoretisch leicht, den nach der Expression noch zurückbleibenden Rest zu berechnen, wenn man die Verdünnung bestimmt, welche derselbe durch Eingiessen eines bekannten Wasserquantums erfährt.

Wir haben eine grössere Anzahl solcher Restbestimmungen an mehreren der Versuchspersonen ausgeführt, indem wir entweder den Gesammtchlorgehalt oder die Acidität in dem ausgeheberten und dem verdünnten restlichen Mageninhalt bestimmten und nach der Formel $R = \frac{C_2}{C_1 - C_2} \cdot a$ rechneten. R bedeutet darin den zurückgebliebenen Rest, C_1 und C_2 die

1) R. Höber, Pflüger's Archiv Bd. LXXIV. S. 225.



Chlorconcentration des Mageninhaltes, bezw. der zweiten (Verdünnungs-) Probe und a die Menge des nachgegossenen Wassers. In der Praxis ist diese Restbestimmung leider nicht so exact, als sie sich rechnerisch darstellt, denn es lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, ob wirklich eine völlig gleichmässige Mischung des restlichen Mageninhaltes mit dem zugefügten Wasser stattgefunden hat, und ob nicht während der Mischung neuerdings Cl hinzugekommen ist.

Die Menge der nach einer bestimmten gleichen Versuchsdauer (30 Minuten) im Magen noch vorhandenen Flüssigkeit ist zunächst individuell verschieden, sie war z. B. bei der einen normalen Versuchsperson (med. Schi.) stets grösser als der Rückstand gleich concentrirter Lösungen derselben Art bei anderen normalen Menschen. Weiter zeigte sich aber eine sehr deutliche Abhängigkeit derselben von der Concentration in der Art, dass die Grösse des Flüssigkeitsrestes mit derselben wächst oder, anders ausgedrückt, die verschwundene Wassermenge der Concentration umgekehrt proportional ist, wie auch bereits Roth und Strauss auf Grund ihrer eigenen Versuche betont haben. Dieses Verhalten nöthigte uns manchmal, beim Arbeiten mit dünnen Lösungen die Versuchszeit auf 20—25 Minuten abzukürzen, weil nach 30 Minuten keine Flüssigkeit mehr aus dem Magen zu bekommen war. Von den hypertonischen Lösungen dagegen blieb immer ein grosser Theil, einige Male sogar 100 Proc. der Einfuhr, im Magen zurück. Auch eine gewisse Abhängigkeit der Restgrösse von der Natur der gelösten Substanz ist unverkennbar. Magnesiumsulfatlösungen geben ausnahmslos, mag ihre Concentration hoch oder niedrig sein, im Vergleich zu den anderen Lösungen gleicher Spannung den grössten Rest. Für Seignettesalz und Zucker sind die Restwerthe kleiner als für $MgSO_4$ und untereinander nahezu gleich, NaCl und Na_2SO_4 hinterlassen unter sonst gleichen Bedingungen einen noch geringeren Rückstand, wobei eine regelmässige Differenz zwischen beiden nicht bemerkbar ist. Dass NaCl-Lösungen von ähnlichem molekularen Gehalt, wie Zuckerlösungen, den Magen rascher verlassen, als diese, ist auch Roth und Strauss aufgefallen.

Die drei (gesunden) Versuchspersonen, welche uns die Werthe für die nebenstehende Tafel und die obige Betrachtung lieferten, waren (zum Theil durch frühere Magensondirungen) in der möglichst vollständigen Entleerung des Magens sehr geübt; wir haben uns auch durch mehrmals vorgenommene Restbestimmungen nach der erwähnten Methode überzeugt, dass der nicht entleerte Antheil nur wenige Cubikcentimeter betrug. Bei den übrigen Individuen, welche keine solche Uebung in der Expression des Magens hatten, ist trotzdem die Abhängigkeit der entleerten Menge von der Concentration zu erkennen, wenn auch, wie unschwer erklärlich, einzelne Werthe aus der Reihe fallen.



TABELLE II.

Rückständiges Flüssigkeitsvolum (in Proc. der Einfuhr).

		Na_2SO_4	NaCl	$MgSO_4$	Seignette-salz	Rohr-zucker	Δ	
hypotonische Lösungen	Spi.	19	23	46	20††	25	0,17—0,10	†† schwächere Lösung
	Schi.	46	39††	59	—	59	0,18—0,12	†† schwächere Lösung
	St.	—	31†	—	39	26†	0,18—0,12	† 20 Minuten †† schwächere Lösung
isotonische Lösungen	Spi.	20	25	78	43	45	0,56—0,58	
	Schi.	61	30	69	—	51	0,55—0,59	
	St.	—	27	—	65	65	0,56	
hypertonische Lösungen	Spi.	59	70	80	76	82—87†	1,19—1,08	† höhere Concentration $\Delta = 1,37$
	Schi.	82	70	100	—	83†	1,18—1,01	† $\Delta = 1,39$
	St.	—	62	—	71	66—77†	1,20—1,08	† $\Delta = 1,37 - 1,40$

b. Versuche an kranken Menschen.

An kranken Magen haben wir relativ wenige (26) Untersuchungen vorgenommen, und zwar fast durchwegs mit Na_2SO_4-Lösungen, einzelne mit Kochsalzlösungen (vgl. Tabelle VI, S. 113 und Tabelle VII 3. bis 5. Reihe). Die Versuchsanordnung war genau dieselbe, wie sie bei den normalen Menschen eingehalten wurde; enthielt der Magen morgens, 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit, noch Reste derselben, so wurde er sorgfältig entleert. Was über die Einstellung der osmotischen Spannung der eingeführten Lösungen auf jene des Serum unter physiologischen Bedingungen gesagt wurde, die Zunahme der molekularen Concentration hypotonischer, die Abnahme derjenigen hypertonischer und das Gleichbleiben isotonischer Lösungen, gilt auch für die geprüften pathologischen Magen ohne Einschränkung. Auch zeigte sich die Abhängigkeit der Restgrösse von der Concentration sehr deutlich in dem Falle Riemer (Atonia ventriculi, vgl. Tabelle VI). Die wenigen Untersuchungen sind zu einem endgültigen Urtheile über das Verhalten kranker Magen gegenüber Salzlösungen wohl nicht völlig ausreichend. Der Umstand jedoch, dass diese Stichproben bei verschiedenen leichten und schweren Erkrankungen des Magens uns keinerlei Richtschnur lieferten, nach welcher ein anomales Verhalten der Salzresorption hätte gesucht werden können, liess uns auf weitere pathologische Untersuchungen verzichten.

Graz, im Mai 1899.

Tabelle III. (med. Spi. 24 J.)

Na_2SO_4				NaCl				$MgSO_4$				Seignettesalz				Rohrzucker			
Procent	Proc. Rest	Δ vorher	Δ nacher	Procent	Procent. Rest	Δ vorher	Δ nachher	Procent	Procent. Rest	Δ vorher	Δ nachher	Procent	Procent. Rest	Δ vorher	Δ nachher	Procent	Procent. Rest	Δ vorher	Δ nachher
0,25	33	0,10	0,15									0,5	20	0,10	0,15				
	17†††	0,10	0,21	0,25	23	0,17	0,22	1	46	0,15	0,23					2,0	26	0,12	0,18
0,5	20	0,17	0,20									1,5	49	0,26	0,28	6,0	57	0,38	0,38
	13 ††	0,17	0,20																
1,5	27	0,47	0,46	0,75	18	0,465	0,44	3,5	87	0,435	0,45	3	66	0,48	0,48	7	55	0,435	0,44
1,9	44	0,57	0,58	0,9	25	0,565	0,55	4,5	78	0,58	0,57	3,5	43	0,57	0,56	9	54	0,56	0,54
	20	0,58	0,57																
2,5	46	0,75	0,71					6,0	75	0,69	0,66								
	46†	0,76	0,71																
	53†††	0,76	0,73																
3,0	40†††	0,86	0,83																
4,0	59†††	1,14	1,065	2	70	1,19	1,07	10	80	1,15	1,05	7	76	1,08	1,00				
																20	82	1,37	1,215
																	87	1,40	1,22

† Versuchszeit: 35 Minuten
†† Versuchszeit: 40 Minuten
††† Versuchszeit: 45 Minuten

Tabelle IV (med. Schi. 22 J.)

Na_2SO_4				NaCl				$MgSO_4$				Rohrzucker			
Procent	Procentischer Rückstand	Δ vorher	Δ nachher	Procent	Procentischer Rückstand	Δ vorher	Δ nachher	Procent	Procentischer Rückstand	Δ vorher	Δ nachher	Procent	Procentischer Rückstand	Δ vorher	Δ nachher
0,25	47	0,08	0,15												
0,5	46	0,18	0,22	0,2	39	0,12	0,17	1	59	0,14	0,18	2	59	0,15	0,18
1	36	0,33	0,38												
1,5	48	0,48	0,49	0,8	24	0,48	0,47	3,5	86	0,42	0,44	7	60	0,43	0,43
1,9	61	0,59	0,595	0,9	30	0,56	0,55	4,5	69	0,55	0,56	9	51	0,56	0,56
	82	0,75	0,74												
2,5	55†	0,76	0,72	1,5	60	0,88	0,82								
	31††	0,75	0,70												
3,5	82	1,01	0,94					10	100	1,10	1,04				
				2	70	1,18	1,03								
												20	83	1,40	1,30

† Versuchszeit: 45 Min.
†† Versuchszeit: 60 Min.

Tabelle V (med. St. 24 J.).

Kochsalz				Seignettesalz				Rohrzucker			
Procent	Procentischer Rest	Δ vorher	Δ nachher	Procent	Procentischer Rest	Δ vorher	Δ nachher	Procent	Procentischer Rest	Δ vorher	Δ nachher
0,25	0	0,18	—	1	39	0,18	0,23	2	26	0,12	0,19
	31†	0,18	0,20								
0,5	54†	0,30	0,33								
	13††	0,32	0,31								
0,75	6	0,47	0,46	3	64	0,45	0,46	7	44	0,43	0,44
0,9	27	0,56	0,54	3,5	65	0,565	0,56	9	65	0,56	0,56
1	22	0,61	0,58					10	71	0,61	0,58
1,5	31	0,91	0,85	5	57	0,785	0,72				
2	63	1,20	1,07	7	71	1,08	0,96				
								20	77	1,40	1,23
									66	1,37	1,15

† Versuchszeit: 20 Min.
†† Versuchszeit: 25 Min.

Tabelle VI. Na_2SO

Procent	med. Sedl. 28 J.			med. Jar.			Ferdinand Amler, 22 J., Neurasthenie			Wilhelmine Fritz, 20 J., gesund			Marie Lederer Multiple Sklero		
	Procentischer Rest	Δ vorher	Δ nachher	Procent. Rest	Δ vorher	Δ nachher	Procent. Rest	Δ vorher	Δ nachher	Procent. Rest	Δ vorher	Δ nachher	Procent. Rest	Δ vorher	Δ nachher
0,25															
0,5	16	0,18	0,27	9	0,18	0,22				35	0,18	0,27	12	0,18	0,2
	18†	0,18	0,22												
0,75	—	0,20	0,31				36	0,24	0,32						
	8	0,24	0,29												
0,85							19	0,28	0,35						
1,0							57	0,32	0,34	43	0,31	0,36	33	0,325	0,3
							37	0,34	0,36						
1,5	—	0,46	0,49	37	0,47	0,47	16	0,485	0,48	29	0,47	0,46	36	0,48	0,4
1,75	39	0,52	0,51												
2,0	23	0,61	0,565				25	0,66	0,59	32	0,62	0,61	39	0,62	0,5
2,5	10†	0,77	0,68	57	0,75	0,73				63	0,75	0,725	49	0,75	0,7
3,0							48	0,89	0,81	46	0,86	0,84			
										21	0,86	0,85			
3,5	56	1,01	0,92	58	0,97	0,92									
4,0										33	1,15	1,09			
4,5										39	1,25	1,21	82	1,27	1,1
5,0															

† Versuchszeit: 20 Minuten.

Versuche.

Anton Gradischnig. habit. Obstipation			Josef Burgstaller, 34 J., Achylia gastrica			Josef Herga, 73 J. Carcinoma ventric.			Josef Riemer, 36 J Atonia ventriculi			Antonie Knaller, habit. Obstipation		
Procent. Rest	Δ vorher	Δ nachher	Procent. Rest	Δ vorher	Δ nachher	Procent. Rest	Δ vorher	Δ nachher	Procent. Rest	Δ vorher	Δ nachher	Procent. Rest	Δ vorher	Δ nachher
												20	0,09	0,14
17	0,18	0,24							12	0,18	0,29	20	0,18	0.19
			100	0,24	0,25									
			65	0,28	0,29	33	0,28	0,30						
			86	0,33	0,32	13	0,32	0,35	21	0,32	0,38			
23	0,47	0,45				34	0,475	0,47	36	0,47	0,47	44	0,47	0,48
												57	0,47	0,47
19	0,61	0,51	100	0,62	0,54				36	0,62	0,61			
13	0,76	0,57							36	0,74	0,73			
20	0,86	0,71	100	0,89	0,80				45	0,86	0,82			
									53	1,01	0,99	44	1,04	0,965
			93	1,12	0,92				85	1,13	1,09			
									67	1,27	1,19			
									100	1,37	1,25			

Tabelle VII. NaCl-Versuche.

Procent	med. Sedl. 28 J.			med. Jar.			Ferdinand Amler, Neurasthenie. 22 J.			Josef Burgstaller, 34 J. Achylia gastrica			Franz Riemer, 36 J. Atonia ventriculi		
	Procent. Rest	Δ vorher	Δ nachher	Procent. Rest	Δ vorher	Δ nachher	Procent. Rest	Δ vorher	Δ nachher	Procent. Rest	Δ vorher	Δ nachher	Procent. Rest	Δ vorher	Δ nachher
0,2	7	0,12	0,17	10	0,14	0,19									
0,75	20	0,45	0,45	9	0,45	0,45									
0,8							30	0,48	0,51	83	0,48	0,45			
1,0							40	0,59	0,59				22	0,65	0,61
1,5	20	0,84	0,74	46	0,88	0,86									
2,0				60	1,18	1,08									

VII.

Aus dem Institut der allgemeinen Pathologie der Universität Moskau.

Die Asphyxie als Cardiotonicum.

Von

G. N. Durdufi.

„Die Erstickung hat, unter gewissen Bedingungen, die Bedeutung eines herzbelebenden Mittels.“ — Eine solche Behauptung scheint im grellen Widerspruche mit dem, was wir aus der Physiologie wissen, zu stehen. Weder in den Lehrbüchern, noch in mir bekannten Monographien habe ich irgend eine analoge Behauptung finden können.

Nicht destoweniger ist die Erscheinung, von der ich berichten will, jedem Experimentator aus eigener Erfahrung bekannt, da die Gelegenheit, dieselbe zu beobachten, fast jeden Tag vorkommt. —

Ich sehe mich veranlasst, die vorliegende kurze Mittheilung zu veröffentlichen durch die Arbeit von Mosso[1]) über die Akapnie (α+καπνὸς — Rauch.) Unter Akapnie versteht Mosso die Summe der Erscheinungen, die im Organismus dann auftreten, wenn die Menge der im Blute circulirenden Kohlensäure unter das physiologische Minimum sinkt.

Der Meinung Mosso's entsprechend, ist unser Organismus viel empfindlicher gegen den Mangel an Kohlensäure, als gegen solchen an Sauerstoff. Die verdünnte Luft (in pneumatischer Kammer, am Gebirge) wirkt so schädlich auf den Organismus nicht durch die Verminderung des im Blute enthaltenden Sauerstoffes, sondern der Kohlensäure. Das Wesen der Bergkrankheit ist folglich nicht die Anoxyhämie, sondern Akapnie.

Sei es dem, wie es will, doch glaube ich behaupten zu dürfen, dass die Unterbrechung der Respiration (für 1—2 Minuten) einen

1) A. Mosso, Physiologie de l'homme sur les Alpes. Archives italiennes de Biologie Tome XXX. 1899. p. 329.

tonisirenden Einfluss auf den Organismus ausübt, l. e. als Analepticum wirkt. Es giebt sogar Fälle, wo die einzige Möglichkeit, den Organismus (des Thieres) am Leben zu erhalten, darin besteht, dass man das Thier ersticken lässt.

Jetzt schreite ich zur Beschreibung meiner diesbezüglichen Experimente.

Im Verlaufe der Jahre 1894 und 1895 (während der Studienzeit) habe ich eine ganze Reihe von Versuchen ausgeführt über das Thema: „Zur Physiologie und Pharmakologie des Herzens und der Gefässe." Dabei verfolgte ich den Zweck, 1) für die Vorlesungen Demonstrationsmaterial zu sammeln, und 2) auf Grund selbständiger Nachprüfung mich über die Hauptfragen dieses für den Unterricht so wichtigen Gebiets der pharmakologischen Physiologie zu orientiren. Ich hatte folglich keine Absicht gehabt, darüber zu berichten, da ich keine experimentelle Arbeit vorgenommen habe, sondern nur „bekannte" Thatsachen studirte.

Ich erlaubte mir, auf diesem Punkt zu verweilen, da ich mich überzeugt habe, dass eine systematische Durchmusterung im Unterrichtszwecke, der principiellen Fragen der betreffenden Disciplin, dem Lehrer seine Aufgabe im höchsten Grade erleichtert und seinen Vorlesungen eine Sicherheit und sogar eine Anziehungskraft verleiht, die die Hörer sehr gut zu schätzen wissen.

Jedes Experiment, sei es das einfachste oder ein solches, das mehrmals schon ausgeführt wurde, bietet dem Beobachter wieder und wieder Neues und Unerwartetes dar, weckt neue Fragen auf, giebt manchmal auch neue Antworten. — Es ist ganz natürlich, dass ich meine frühere Absicht aufgegeben habe, und es für interessant hielt, das auf diese Weise gesammelte Material veröffentlichungsfertig zu bearbeiten, womit ich gegenwärtig beschäftigt bin. —

Kehren wir zu unserem Thema zurück. Alle Experimente sind an Hunden ausgeführt worden, — die meisten unter Curare. Für die vorbereitenden Operationen (Tracheotomie, Präparation der Gefässe und Nerven....) wurden die Thiere immer vollständig narcotisirt (Morphini muriatic. 0,06 — 0,1 + Aether. sulfur. seltener (Chloroform). — Um unter diesen Bedingungen (tiefe Narcose, Curare) das classische Bild einer jeden Intoxication mit aller Schärfe hervorzurufen, ist es nothwendig, relativ grosse Dosen der betreffenden Substauz anzuwenden. Noch grössere Dosen müssen gebraucht werden, um das Thier durch Herzlähmung zu tödten.

Es wurden intravenös eingeführt: Aconitin, Veratrin, Helleboreïn, Physostygmin, Nitroglycerin, Chloralhydrat, — ausserdem durch die

Trachealcanüle wurde das Amylnitrit aus einer Pipette tropfenweise eingegossen.

Wurden die genannten Stoffe in einer gewissen Quantität — refracta dosi — eingeführt, so kommt es früher oder später zu einem Stadium der Giftwirkung, wo der Blutdruck sehr niedrig wird und sich mehr und mehr der Abscisse nähert. Genau die Dose anzugeben, die zur Herbeiführung dieses Zustandes nothwendig ist, ist absolut unmöglich, da das Resultat der toxischen Wirkung jeder Substanz, das Gewicht des Thieres ausgenommen, hauptsächlich von dem allgemeinen Befinden des Thieres abhängt, i. e. mit einer Summe nicht zu bestimmender physiologischer (biologischer) Bedingungen zusammenhängt.

Wenn wir bei einem so niedrigen Drucke, der jeden Augenblick, wie die Erfahrung gezeigt hat, bis Null sinken kann, oder besser gesagt — wenn wir bei einer Herzschwäche, die bald in die definitive Herzlähmung übertreten wird, die künstliche Athmung unterbrechen, d. h. wenn wir unter solchen Bedingungen die Asphyxie hervorrufen, so bemerken wir anfangs (20 — 40 Secunden) nichts Neues, aber allmählich verändert sich die Arteriencurve: der Herzrhythmus wird seltener, die Amplitude des Pulses und das Pulsvolum nehmen zu. — (Vor der Asphyxie zeigte der Puls den Charakter des Pulsus filiformis.) — Die wichtigste, durch die Asphyxie verursachte Veränderung besteht in allmählicher und progressiver Steigerung des Blutdruckes, welcher fast die normale Höhe erreicht. — Das Phänomen ist in ganzer Schärfe etwa 1—1½ Minuten seit Anfang der Asphyxie ausgesprochen, und bald darauf erlangt das Maximum der möglichen Intensität.

Treten die beschriebenen Erscheinungen im Zeitraum von 1—2 Minnten nicht ein, oder sind dieselben kaum angedeutet, so wird auch die länger dauernde Asphyxie keine Einwirkung ausüben: der Kreislauf liegt darnieder, und es tritt infolge der Herz und Gefässlähmung der Tod des Thieres ein. — Ganz anders verhalten sich die Ereignisse in den Fällen, wo, etwa nach 20—40 Secunden seit dem Anfang der Asphyxie, die oben beschriebenen Veränderungen im Kreislaufe und speciell in der Herzthätigkeit platzgreifen: — setzen wir die Asphyxie noch etwa 1—1½ Minuten fort, so erholt sich der Blutkreislauf gänzlich, und das Thier wird sozusagen „gerettet“, — jedenfalls arbeitet das Herz ganz kräftig 2—3 Stunden und länger. — Es ist nicht zu vergessen, dass die Thiere curarisirt wurden, und es bleibt immerhin unentschieden, ob auch bei unvergifteten Organismen die Asphyxie im stande sei, der drohenden

Herzlähmung vorzubeugen. Es muss der klinischen Beobachtung vorbehalten sein, zu entscheiden, ob und inwiefern die künstlich, zum therapeutischen Zwecke hervorgerufene Asphyxie als allmeines Analepticum und speciell als Cardiotonicum anzuerkennen und zu verwerthen sei. — Das Thierexperiment beweist in positiver und unzweifelhafter Weise, dass dem so ist. Diese den Blutkreislauf belebende Wirkung der Asphyxie stellt, meiner Meinung nach, eine neue und an möglichen, theoretischen und praktischen Consequenzen wichtige Thâtsache dar.

Dass es sich nicht um zufällige Reihenfolge der Erscheinungen, sondern um wirkliches und ursächliches Zusammenhängen der Wiederherstellung des Kreislaufs mit der Asphyxie handelt, wird schon durch die grosse Zahl der stets dasselbe Resultat zeigenden Experimente bewiesen. — Nicht minder beweisend sind die Experimente, in welchen, bei identischen oder wenigstens ganz analogen Bedingungen, die Asphyxie nicht angewendet wurde: ausnahmslos in allen solchen Experimenten trat sehr bald der Herzstillstand ein. —

Diese „cardio- und angiotonische“ Wirkung der Asphyxie ist keineswegs einfach als Folge der CO_2-Anhäufung im Blute zu betrachten und durch die bekannten Eigenschaften der Kohlensäure, i. e. durch die Wirkung dieser Substanz auf das Gefässcentrum und auf den Gefässvagus, zu erklären.

In der That, es wäre am leichtesten, die Erhöhung des Blutdruckes mit der Gefässverengerung in Zusammenhang zu bringen; doch ist die Gefässverengerung keineswegs die Hauptursache, da wir zu derselben Zeit nicht nur die Steigerung des Blutdruckes, sondern auch die Vergrösserung des Pulsvolumens beobachten. —

Die Centra der NN. vagorum spielen ebenso keine Rolle: das Ergebniss der Versuche wird durch beiderseitige Section dieser Nerven nicht beeinflusst. Ebenso bleibt ohne Wirkung auf das endgültige Resultat die vorherige (vor dem Einsetzen der Asphyxie) Einführung des Atropins, wodurch die Theilnahme der peripheren Vagusmechanismen ausgeschlossen wird, — umsomehr, als die Zahl der Herzbewegungen, wie während der Asphyxie, so auch nach Herstellung der (künstlichen) Athmung, nicht nur nicht in allen Fällen abnimmt, sondern öfters zunimmt.

Eine der Asphysie analoge Wirkung übt die reflectorische Reizung des Gefässcentrums — (durch Faradisation des centralen Endes des durchnittenen Nervus cruralis hervorgerufen) — aus; das Cocain und das Strychnin entfalten bei Einführung ins Blut dieselbe Eigenschaft.

Der Intensität des Einflusses nach steht obenan das Strychnin, dann kommt das Cocain mit entschieden geringerer und hauptsächlich wenig anhaltender Wirkung und die schwächste Wirkung wurde durch Faradisation des Cruralis bedingt. — Doch ist die Bedeutung des Strychnins im Sinne eines Cardiodonicum um vielfaches geringer im Vergleich mit der Asphyxie.

Die vergleichende Zusammenstellung vom Standtpunkte einer analeptischen Wirkung der Asphyxie einerseits, des Strychnins, des Cocains und der Reizung der sensibelen Nerven andererseits, weist aufs klarste hin, dass das Wesen der analeptischen Wirkung, die von der Asphyxie verursacht wird, nicht in der Vasoconstruction zu suchen ist, da das Mittel, welches, wie bekannt, die stärkste, die je überhaupt vorkommt, Zusammenziehung der Gefässe zu erzeugen vermag — dass das Strychnin (im Vergleiche mit der Asphyxie) diese analeptische Eigenschaft nur in geringem Grade besitzt.

Das Hauptresultat meiner Beobachtungen kann folglich so formulirt werden: „Die Asphyxie“ [die absichtliche Unterbrechung der (äusseren) Athmung], die etwa 1—2 Minuten fortdauert, erscheint als das sicherste und prompt wirkende Mittel zur Wiederherstellung des sinkenden Blutkreislaufes, — als das beste Antisyncopicum.

Den physiologischen Mechanismus dieser der Asphyxie zukommenden Eigenschaft werden weitere, planmässig und systematisch angestellte Versuche ergründen. Vorläufig stelle ich folgende Hypothesen auf:

1. Die Asphyxie übt eine „analeptische“ belebende Wirkung nicht als solche aus, d. h. nicht wegen der Kohlensäureanhäufung im Blute, sondern indirect, indem die durch die Asphyxie erzeugte Venosität des Blutes die günstigen Bedingungen darstellt, unter welchen das Epinephrin (die wirkende Substanz der Nebenniere) seine physiologische Aufgabe am leichtesten zu erfüllen vermag. Es ist ja von Langlois und anderen bewiesen worden, dass diese Substanz sehr leicht oxydirt wird, wodurch ihre Eigenschaft, den Blutdruck zu steigern und das Herz zu stimuliren, verloren geht. (Vergl. die zusammenstellende Arbeit von A. G. Arld, British medical Journal, June 3, 1899 p. 1327).

2. Die in der exspirirten Luft enthaltene, von Dubois Raymond bildlich Anthropotoxin genannte, von Brown-Séquard und D'Arsonval experimentell nachgewiesene Substanz besitzt nicht nur schädliche (toxische), sondern auch (nützliche) pharmakologische Eigenschaften. — Wenn die letzte Voraussetzung sich als biologische Thatsache herausstellen würde, so dürfte man den von



Du Bois-Raymond vorgeschlagenen Namen fallen lassen und statt „Anthropotoxin“ sagen: Anthropozoogonin (den Menschen belebendes Mittel).

Bemerkung. Nachdem ich diese Zeilen schon niedergeschrieben hatte, fand ich bei Lander-Brunton, Lectures on the actions of medecines, London, 1897, p. 326 die sehr lehrreiche und interessante Mittheilung, dass in Indien als das beste Volksmittel in Fällen von Ohnmacht eine Procedur gilt, die nicht anders als eine Erzeugung der Asphyxie genannt werden muss; — durch das Anlegen der Hände (der hülfeleistenden Person) auf die Nase und den Mund der ohnmächtigen wird die Athmung der letzteren so gut wie unmöglich, und infolge der Athmungverhinderung kehrt das Bewusstsein prompt zurück. Diese Angabe Brunton's ist das einzige, was sich überhaupt in der Litteratur betreffs der uns interessirenden Frage finden lässt.

VIII.

Aus dem Institut der allgemeinen Pathologie an der Universität zu Moskau.

Ueber gefässerweiternde Mittel.

Zur pharmakologischen Physiologie der activen Vasodilatation.

Von

G. N. Durdufi.

Die Gefässerweiterung, als activer, durch Reizung specieller Nerven bedingter Vorgang, kann keineswegs als in jeder Hinsicht erforscht und verstanden angesehen werden. Man darf sogar behaupten, dass schon vom rein physiologischen Gesichtspunkte aus noch viele Fragen in diesem Gebiete der Antwort harren. Noch weniger wissen wir von der Pathologie und Pharmakologie der activen Vasodilatation, insofern, meine ich, den intimen Mechanismus dieses Vorganges anlangt.

Wie überhaupt, so auch in diesem Gebiete der biologischen Forschung, sind die physiologischen, pathologischen und pharmakologischen Probleme so enge untereinander vereinigt, dass es ebenso unmöglich ist, zu bestimmen, wo die Physiologie aufhört, um in die Pathologie überzugehen, als zu entscheiden, ob wir es in jedem gegebenen Falle mit einer pathologischen Frage oder mit solcher pharmakologischen Inhalts zu thun haben. — Was besonders die gegenseitige Beziehung der Pathologie zur Pharmakologie (die Toxikologie inbegriffen) betrifft, so tritt das progressive Zusammenschmelzen dieser beiden Disciplinen jeden Tag klarer und klarer zum Vorschein. Das Sammelwerk von Lubarsch und Ostertag: „Ergebnisse der allgemeinen Pathologie", enthält nicht wenige Capitel, in welchen fast ausschliesslich von pharmakologischen, resp. toxikologischen Thatsachen berichtet wird.

Die experimentellen Untersuchungen, die ich kurz mittheilen will, illustriren, meiner Meinung nach, das Gesagte am klarsten, — ich hätte deshalb ganz gut sagen dürfen: „Zur normalen, patho-



logischen und pharmakologischen Physiologie der activen Vasodilatation."

Worin besteht die active Vasodilatation? Wie haben wir uns den physiologischen Mechanismus dieser Gefässerweiterung vorzustellen? — Darüber existiren in der Wissenschaft nur Hypothesen. — Es giebt ja Forscher, welche die Selbständigkeit der Vasadilatatoren sogar bezweifeln.

Ich stellte mir die Aufgabe, durch pharmakologische Untersuchungen zum Verständniss der Physiologie und der Pathologie der activen Gefässerweiterung (Hyperaemia neurotonica) zu gelangen.

Die Frage, die ich zu beantworten wünschte, lautete: „Was für physiologische Mechanismen werden in Thätigkeit gesetzt, wenn wir eine Gefässerweiterung durch pharmakologische Agentien hervorbringen?" „Besitzen diese Agentien die Eigenschaft, die Vasoconstrictoren zu lähmen, oder werden durch dieselben die Vasodilatatoren gereizt?"

Schon à priori ist es unmöglich, eine allgemeine, für alle Fälle gültige Antwort zu geben, da verschiedene Agentien sich in dieser Hinsicht verschieden verhalten könnten, obgleich ihnen allen ein und dieselbe Eigenschaft, „Vaso dilatatio hervorzurufen", zukommt.

Wir besitzen genug Thatsachen, welche beweisen, dass die Substanzen der Alkoholgruppe (Chloroform, Aether sulf. . . .), analog ihrer allgemeinen Wirkung auf die nervösen Elemente überhaupt, auch das Gefässnervensystem (centrale und periphere) ausser Thätigkeit setzen können, i. e. lähmen — folglich ist die nach Application dieser Substanzen entstandene Hyperämie (besser Vasodilatation) als durch Lähmung der Vasoconstrictoren bedingte anzusehen (Vasodilatatio neuroparalytica).

Ich darf wohl behaupten, dass die Pharmakologie bis jetzt ganz gut ohne Zuhülfenahme der activen Vasodilatation auskommt, — es ist bis jetzt, wie es scheint, kein Fall vorgekommen, wo der Pharmakologe hätte sich gezwungen gesehen, die von der oder der Substanz erzeugte Hyperämie durch Reizung der Vasodilatatoren zu erklären.

In der That giebt es keine postiven Beweise für eine active Gefässerweiterung unter dem Einflusse pharmakologischer Agentien. Ich stellte mir die Aufgabe, die gegenseitige Beziehung der gefässerweiternden Substanzen und gefässerweiternden Nerven festzustellen; ich hoffte, dadurch einige (neue) Thatsachen constatiren zu können, und auf diese Weise die aufgestellte Frage zu beantworten.

„Wie verändert sich die Funktion der gefässerweiternden Nerven unter dem Einflusse der gefässerweiternden Substanzen?" — Die

Antwort auf die so formulirte Frage verspricht, meiner Meinung nach, etwas Licht auf dieses dunkle Gebiet der Physiologie zu werfen und den Mechanismus der activen Vasodilatation wenigstens theilweise zu erklären.

In der vorliegenden Mittheilung gebe ich eine kurze Beschreibung meiner diesbezüglichen Beobachtungen über die Wirkung im angegebenen Sinne, nur zweier Substanzen: des Nitroglycerins (intravenöse Einführung) und des Amylnitrits (durch die Trachealcanüle). — Das Kymographion schrieb die arterielle und die venöse Curve auf; der Zustand des Gefässnervensystems wurde durch Reizung des centralen Abschnittes des Nervus cruralis und beider, des centralen und der peripheren Abschnitte des einen oder auch beider Nn. vagorum erforscht. — Die Hunde, wenn nicht extra notirt, wurden curaresirt.

Das Hauptresultat dieser Versuche lässt sich in folgender Weise formuliren: 1. So lange das Bild des durch die eingeführte Substanz veränderten Kreislaufes sich als Vasodilatation ausschliesslich oder hauptsächlich documentirt, ruft die Faradisation der sensibelen Nerven eine starke Steigerung des arteriellen Blutdruckes hervor, — eine Steigerung, die etwa 1½—2 mal so gross sein kann, wie der vorhergegangene Abfall des Blutdruckes. 2. Die Faradisation des centralen Endes des N. vagus bedingt, je nach der Intensität und der Plötzlichkeit der Zunahme der Reizung, wie übrigens auch beim normalen Thiere, bald Erhöhung, bald Erniedrigung des Blutdruckes. 3. Das pressorische Effect bei Reizung des N. cruralis und bald pressorisches, bald depressorische Effect bei Reizung des Nervus vagus tritt nur dann nicht ein, wenn Zeichen der progressiven Schwäche der Herzthätigkeit vorhanden sind, was durch mehr und mehr sinkenden Blutdruck und durch bedeutende Verminderung der Amplitude der Pulserscheinungen charakterisirt wird. 4. Die Faradisation des peripheren Abschnittes des Nervus vagus, wie in allen Stadien der Intoxication durch Amylnitrit und Nitroglycerin vom positiven Resultate begleitet, — der Stillstand, resp. das Seltenwerden der Herzcontractionen tritt immer prompt ein, sogar in den Fällen, wo die arterielle Curve sehr nahe zur Abscisse liegt. — Aus den erhaltenen Resultaten der experimentellen Untersuchung können wir vorläufig nur den Schluss ziehen, dass weder das Amylnitrit, noch das Nitroglycerin das gefässverengende Nervensystem lähmt, weil die Reizbarkeit des Gefässcentrums beinahe normal bleibt, und weil wir ungefähr dieselben Werthe beim vergifteten, wie beim unvergiften Thiere bekommen, was nämlich die relative Steiger-

ung des Blutdruckes infolge der Reizung eines sensibelen Nerven anbetrifft. — Andererseits giebt die Faradisation des centralen Endes des N. vagus bei den vergifteten einen ebenso intensiv ausgesprochenen „depressorischen“ Effect, wie bei den unvergifteten Thieren, insofern nämlich, als wir nicht die absolute, sondern die relative Grösse der Verminderung des arteriellen Blutdruckes in Betracht ziehen. — Wir dürfen, folglich, behaupten, dass das gefässerweiternde Nervensystem durch genannte Substanzen nicht gelähmt wird.

Wodurch wird doch der Abfall des Blutdruckes bei Vergiftung mit Amylnitrit und Nitroglycerin bedingt?

Wenn wir der Einfachheit halber annehmen, dass der pressorische Effect der Reizung des N. cruralis als Resultat der Erregung der vasoconstrictorischen Apparate zu betrachten ist, der nach Reizung des Nervus vagus folgende depressorische Effect aber mit der Erregung der vasodilatatorischen Apparate in Zusammenhang bringen, so haben wir das Ergebniss der oben beschriebenen Versuche auf folgende Weise klar zu machen; — unter dem Einflusse der gefässerweiternden Substanzen — vorläufig beschränken wir uns nur mit zwei genannten — wird ausser Thätigkeit ein Stimulus gesetzt — ein Stimules, der unter normalen Verhältnissen das Gefässnervensystems im Zustande einer gewissen Erregung unterhält, — und zwar so, dass der normale Kreislauf und speciell der Blutdruck als die Resultirende der Erregung beider Arten der Gefässnerven erscheint. — Das Niederfallen des Blutdruckes wird durch das Wegfallen dieses Stimulus erzeugt und kann nicht mit der Lähmung oder der Reizung respectiver Gefässnerven im Zusammenhang gebracht werden, da ihre Erregbarkeit und überhaupt ihre Funktionsfähigkeit sich als durchwegs normal herausgestellt hat.

Die beschriebenen Versuche und die aus ihnen folgenden Resultate geben leider keine Antwort auf die aufgestellte Frage: „Wie ändert sich die Funktion der gefässerweiternden Nerven unter dem Einflusse der gefässerweiternden Substanzen?“

Ich wendete meine Aufmerksamkeit, mit dem Zwecke und in der Hoffnung, diese Frage zu lösen, auf ein Gebiet des Körpers, das schon öfters zum Object physiologischer Experimente über die Gefässinnervation gedient hat, weil die Ausführung der Experimente in diesem Gebiete im höchsten Grade dadurch erleichtert wird, dass die antagonistisch fungirenden Nerven (Constrictores und Dilatatores) in isolirten Nervenstämmen verlaufen: — ich nannte die Zunge des Hundes.

Bei den meisten von denselben Thieren, an welchen die oben beschriebenen Versuche ausgeführt worden sind, habe ich auch die Blutcirculation an der Zunge studirt. Es wurden auch einige selbständige Experimente gemacht, wobei die Aufmerksamkeit ausschliesslich auf die Zunge gerichtet wurde. Für gelungen wurden nur diejenigen Experimente gehalten, wo das Curarisiren der Thiere ohne beträchtliche Verminderung des arteriellen Tonus vor sich ging.

Was für ein Einfluss wird vom Amylnitrit und vom Nitroglyerin auf den Blutkreislauf in der Zunge ausgeübt?

Mehrmals habe ich mich, bei vergleichender Betrachtung der Zungencirculation vor und nach der Vergiftung, überzeugen können, dass keine nennenswerthe Veränderung in dieser Beziehung statthatte. Amylnitrit und das Nitroglycerin, obgleich sie beide den Blutdruck stark herabsetzen, d. h. obgleich eine grosse Zahl der peripheren (Haut- Muskel-?) Gefässe durch diese Substanzen erweitert wird, üben, wie es scheint, keinen Einfluss auf die Zungencirculation aus, da die oberflächlichen Gefässe dieses Organs (Venen und Arterien) ihr früheres Caliber auch nach der Vergiftung bewahren. — Ich spreche hier nur über die oberflächlichen (der Mucosa gehörenden) Gefäse, weil wir uns über den Zustand tiefer gelegener Gefässe keine Rechenschaft durch blosse Inspection geben können; es wäre nothwendig onkometrische Versuche zu diesem Zwecke anzustellen. — Jedenfalls unterliegt es keinem Zweifel, dass die Gefässe der Zunge bei Einführung in den Organismus des Amylnitrits und des Nitroglycerins keine merkliche Aenderung ihres Calibers erleiden, — sich nicht erweitern.

Aber es ist noch nicht sicher bewiesen, dass keine Einwirkung in dieser Hinsicht stattgehabt hat; es ist nicht ausgeschlossen oder sogar wahrscheinlich, dass eine Wirkung eingetreten ist, nur ist sie nicht deutlich ausgesprochen.

Um festzutellen, in welcher Weise die Zungengefässe auf die Intoxication des Organismus mit Amylnitrit und Nitroglycerin reagiren, machte ich einige Experimente unter folgenden Bedingungen: auf einer Seite (meistentheils auf der rechten) wurden beide Vasomotoren enthaltenden Nerven (der N. hypoglossus und der N. lingualis) herauspräparirt; des weiteren schritt man zur Durchschneidung dieser Nerven, und zwar — 1. in einer Reihe von Fällen wurde der N. hypoglossus, — 2. in anderer Reihe der N. lingualis durchschnitten, 3. die dritte Categorie der Versuche wurde bei Durchschneidung beider Nerven ausgeführt; einige Minuten später, etwa 10—15 Minuten nach der Ausführung der Nervensection, zur Zeit also, wo der

durch Section selbst bedingte Reiz als verschwunden anzunehmen war, wurde das Thier mit einer der genannten Substanzen vergiftet.

Ich darf behaupten, dass dadurch die günstigen Bedingungen geschaffen wurden, um die geringste Differenz, wenn eine solche überhaupt vorkäme, im Gefässdiameter vor und nach der Vergiftung festzustellen, — und auf diese Weise ins klare zu kommen über den Einfluss unserer Substanzen auf die Vasomotoren.

Bevor ich die Resultate diesbezüglicher Beobachtungen mittheile, muss ich, der Klarheit wegen, eine kurze Beschreibung vorausschicken, wie sich der Zungenkreislauf nach der respectiven Nervensection gestaltet.

1. Unmittelbar nach der Durchschneidung des Nervus hypoglossus tritt manchmal ein kurzdauernde Erblassung der entsprechenden Zungenhälfte ein, — dieses Zusammenziehen der (oberflächlichen) Gefässe wurde relativ selten beobachtet und dauert, wie gesagt, wenige Augenblicke. — Folglich erscheinen beim curarisirten Hunde die beiden Zungenhälften, was den relativen Blutgehalt der Gefässe betrifft, identisch. — Diese Beobachtung, die ich zum wiederholten Male zu machen Gelegenheit hatte, schien mir im Widerspruch mit den Lehrbüchern zu stehen. Und freilich! die Vasoconstrictoren besitzen ja einen Tonus, weshalb nach ihrer Durchschneidung eine Erweiterung betreffender Gefässe Platz greifen muss. Dessen ungeachtet tritt nach Durchschneidung des Nervus hypoglossus, der zweifelsohne Vasocontrictoren zur Zungenmucosa führt, keine Hyperämie der entsprechenden Seite ein, während die Faradisation der Nerven eine starke Contraction der Gefässe herbeiführt.

2. Nach der Section des Nervus lingualis wird die Zungenhälfte auf derselben Seite sofort intensiv „roth“. Diese Röthung (besser gesagt: der vermehrte Blutgehalt) ist ganz deutlich ausgesprochen nicht nur unmittelbar nach der Nervendurchschneidung, sondern ehält dieselbe Intensität während der ganzen Dauer des Experiments — 1—2 Stunden. Und nicht nur das! — Bei 2 Hunden (unter Narcose mit Morphin + Chloroform) wurde der Nervus lingualis auf einer Seite durchschnitten, die Wunde zugenäht, und eine Woche später haben wir constatiren können, dass die der Nervensection entsprechende Zungenhälfte bedeutend röther (viel intensiver gefärbt, da beim curarisirten Thiere auch das arterielle Blut eine bläuliche Farbe besitzt), als die andere Hälfte, mit intactem Nerven. — Die Faradisation des Nervus lingualis bringt immer eine starke Vasodilatation der respectiven Zungenhälfte hervor, und zwar wie in den Fällen, wo der frisch durchschnittene Nerv gereizt wird, so

auch dann, wenn die Nervensection eine Woche vorher ausgeführt worden ist.

3. Wenn auf einer Seite die beiden Nerven — der N. hypoglossus und der N. lingualis — durchschnitten werden, so verhält sich die Blutcirculation auf der respectiven Zungenhälfte ganz analog dem Falle, wo nur der eine (Nervus lingualis) secirt worden ist; — es entwickelt sich eine, wenn nicht immer intensiv, so doch deutlich ausgesprochene Röthung. — Wird der Nervus hypoglossus auf der Seite, auf welcher, infolge der Durchneidung des N. lingualis, die Zunge roth erscheint, durch den Inductionsstrom gereizt, so wird die entsprechende Zungenhälfte sofort und ebenso intensiv blass, als ob der N. lingualis intact geblieben wäre.

Die Vergiftung des Thieres mit Nitroglycerin oder Amylnitrit bedingt keine Veränderung im Charakter des Blutkreislaufs auf derjenigen Zungenhälfte, auf welcher die Nerven durchschnitten werden, und zwar ganz einerlei, ob es vorher nur der eine oder der andere, oder endlich, ob die beiden Nerven durchschnitten werden. — Mit anderen Worten gesagt, es lässt sich kein Unterschied aufweisen, was die Blutfülle der Gefässe betrifft, zwischen der Zungenhälfte mit intacten Nerven und der anderen, wo der eine oder die beiden Nerven durchschnitten worden sind, wenn wir nämlich die Blutcirculation der Zunge bei vergifteten Thieren mit der normalen (bei unvergiften Thieren) vergleichen, — und zwar so, dass die Reihenfolge der experimentellen Eingriffe keinen Einfluss auf das endgültige Resultat ausübt: die Verhältnisse gestalten sich identisch ganz unabhängig davon, ob zuerst die Nervensection ausgeführt wird, und die Vergiftung nacher oder umgekehrt, ob die Nervendurchschneidung bei schon vergifteten Thieren vorgenommen wird.

Leider können wir aus diesen Versuchen nur einen negativen Schluss ziehen, und zwar: Das Amylnitrit, so auch das Nitroglycerin reizen das Centrum der Vasodilatatoren nicht, weil sonst wir als Folge der Erregung dieses Centrums eine intensivere Röthung auf der Zungenhälfte mit intactem Nerven, als auf der anderen, wo der Nervus lingualis durchschnitten war, hätten constatiren müssen. Was den Einfluss dieser Substanzen auf das Centrum der Vasoconstrictoren anlangt, so können die Versuche mit Durchschneidung respectiver Nerven keinen positiven Aufschluss liefern.

Wie verhält sich die Funktion oder richtiger gesagt, wie ändert sich die Erregbarkeit der peripheren Nervenmechanismen der Gefässinnervation unter dem Einfluss der gefässerweiternden Substanzen?

Bei den Thieren, die mit Nitroglycerin oder mit Amylnitrit vergiften wurden, erzeugt die Faradisation des peripheren Abschnittes des Nervus lingualis eine intensive Röthung, und die Faradisation des N. hypoglossus eine nicht minder intensive Erblassung der Zungenhälfte. Ergo: weder die Vasodilatatoren, noch die Vasoconstrictoren büssen unter Einwirkung des Nitroglycerins oder des Amylnitrits ihre Erregbarkeit ein.

Die hier mitgetheilten Thatsachen über die Gefässinnervation bei mit genannten Substanzen vergiften Thieren haben schon an und für sich einen Werth, bieten aber bedeutendes Interesse dar, hauptsächlich als Paradigmma dessen, was man durch systematische Anwendung pharmakologischer Principien in der pathologischen Physiologie leisten kann.

Anhang. Zur Innervation der Venen. — Ich halte es für interessant, hier einer Erscheinung Erwähnung zu thun, die ich während der Ausführung der eben beschriebenen Versuche zu beobachten Gelegenheit hatte. Ich habe leider die Bedingungen nicht eruiren können, um diese Erscheinung jedesmal nach Belieben auftreten zu lassen. Deutlich ausgesprochen habe ich diese Erscheinung nur zweimal gesehen, — und zwar einmal am curarisirten Hunde, das andere Mal an einem mit Chloralose narcotisirten Thiere. — Andeutungen auf dasselbe wurden von mir öfters beobachtet, doch kann man, ich muss es wiederholen, das Gelingen des Versuches nicht garantiren.

Wie gesagt, wird durch Durchschneidung des Nervus lingualis eine Hyperämie der entsprechenden Zungenhälfte veranlasst. — Der Versuch wird am curarisirten Thiere bei künstlicher Athmung ausgeführt. — Wird jetzt die künstliche Athmung unterbrochen, so dauert, wie bekannt, die Blutcirculation, und zwar, unter den Bedingungen der früher beschriebenen Versuche (tiefe Narkose durch Morphin plus Chloroform oder Aether, Curare und künstliche Athmung manchmal bis zwei und darüber Stunden), — so dauert, sage ich, die Blutcirculation noch ziemlich lange, — wobei natürlich das Bild der Asphyxie sich allmählich entwickelt, doch setzen sich die Herzcontractionen noch viele Minuten fort. Tritt einmal der Herzstillstand auf, so kann man sich überzeugen, dass die Zungenhälfte, auf welcher der Nervus lingualis intact blieb, eine intensiv blaue Farbe annimmt, während die andere Hälfte mit dem durchschnittenen Nerven sehr blass erscheint. — Für das Gelingen des Versuches, ist es als absolut nothwendig, zu betrachten,

dass der arterielle Druck im Momente der Athmungsunterbrechung nicht zu niedrig sei.

Die eben beschriebene Erscheinung — ein vermehrter Blutgehalt der Zungenhälfte mit intactem Nerven und, umgekehrt, ein verminderter — der anderen Hälfte, wo der Nervus lingualis durchschnitten wurde, — diese Erscheinung, die, wie gesagt, nach dem Aufhören der Herzthätigkeit eintritt, kann nicht anders erklärt werden, als durch die Voraussetzung, dass der Nervus lingualis Fasern enthält, die zur Innervation der Venen bestimmt sind, und dass diese, die Venen erweiternden Nervenfasern nach dem Aufhören der Herzcontractionen in den Zustand der Erregung gerathen, wodurch eine active Erweiterung der Venen veranlasst wird.

Ich behaupte keineswegs, dass der Nervus lingualis als vasomotorischer Nerv betrachtet, nur Venendilatatoren, sondern neben anderen auch Venendilatatoren enthält. — Vergl. meine erste Arbeit über die Veneninnervation: „Archives slaves de Biologie, Paris 1887, Tome III. p. 346.

IX.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

148. Weitere Untersuchungen über die wirksamen Bestandtheile des Goldlacks (Cheiranthus Cheiri. L.).

Von

Moritz Reeb aus Strassburg.

(Mit 7 Curven.)

I. Die Wirkungen des Cheiranthins.

Im vergangenen Jahre veröffentlichte ich Untersuchungen über die wirksamen Bestandtheile des Goldlacks und beschrieb die Darstellung eines Glykosids, dem ich den Namen Cheiranthin gegeben habe.[1]) Ich erwähne in dieser Arbeit, dass das in Wasser lösliche Cheiranthin bei Fröschen den Herzstillstand in Systole hervorbringt, welcher für die Wirkung der zur Digitalisgruppe gehörenden Stoffe charakteristisch ist. Es ist daher dieses Glykosid zu der pharmakologischen Gruppe des Digitalins zu rechnen. Im folgenden will ich dieses näher begründen, indem ich über die Wirkungen des Cheiranthins, wie ich sie aus meinen Versuchen kennen gelernt habe, berichte.

Vorausschicken möchte ich, dass ich alle Versuche mit dem reinen, stickstoffreien Cheiranthin angestellt habe, so dass die Dosirung eine leichte war. Je nach Bedarf wurden die wässerigen Lösungen zur Injection frisch bereitet, so dass keine Zersetzung des Präparates stattfinden konnte, sondern seine volle Wirksamkeit zur Geltung kam.

A. Versuche am Frosch.

Injicirt man einem Frosch eine Lösung von Cheiranthin in den dorsalen Lymphsack, so beobachtet man zunächst keine Veränderung in dem Verhalten des Thieres. Es hüpft kräftig umher,

1) M. Reeb, Ueber das Cheiranthin. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLI. S. 302.

reagirt auf alle Reize und bleibt wie ein normaler Frosch auf der Unterlage, mit erhobenem Kopfe, sitzen. — Diess muss ich ausdrücklich betonen, weil in der Notiz, die Schlagdenhauffen und E. Reeb über die Wirkung des Extractes vom Goldlack veröffentlicht haben [1]), sich die Angabe findet, dass der Frosch nach der Injection des Extractes eigenthümlich träge Bewegungen ausführe, und dass neben der Herzwirkung vielleicht eine centrale Lähmung vorhanden sei. Die Erklärung für diese lähmende Wirkung werde ich später geben. Jedenfalls ist sie beim Frosche, der reines Cheiranthin erhalten hat, in der beschriebenen Weise nicht vorhanden.

Nach 20—30 Minuten kommt ein Moment, in welchem der Frosch auf der Unterlage zusammensinkt, sich auf den Rücken legen lässt und nur ganz kraftlose Sprünge auszuführen vermag. Wird jetzt das Herz blossgelegt, so findet man es in der ausgesprochensten Systole; auch die Vorhöfe sind pulslos: die ganze Herzwirkung hat schon ihre Höhe erreicht, ist schon beendigt, und zwar schon geraume Zeit, wenn der Frosch auf der Unterlage zusammensinkt. Dieses Zusammensinken, diese kraftlosen Sprünge sind die Folge einerseits des schon seit einiger Zeit bestehenden Herzstillstandes, und anderseits der beginnenden Wirkung des Cheiranthins auf die Skelettmuskeln, von der weiter unten die Rede sein wird.

Ist die Dosis eine grosse, **0,001—0,002** g, so tritt die Wirkung fast augenblicklich nach der Injection ein; die Systole wird immer stärker und dauert länger als am unvergifteten Herzen. Die Diastole ist anfangs sehr schnellend, dann wenig ergiebig, dann nur angedeutet, schliesslich fällt sie ganz fort; der Ventrikel ist in stärkster Systole. Bei diesen grossen Dosen kann man die Verstärkung der Diastole, wie sie im Beginn der Vergiftung mit kleineren Dosen, oder besonders schön am William'schen Apparat zu sehen ist, nicht beobachten.

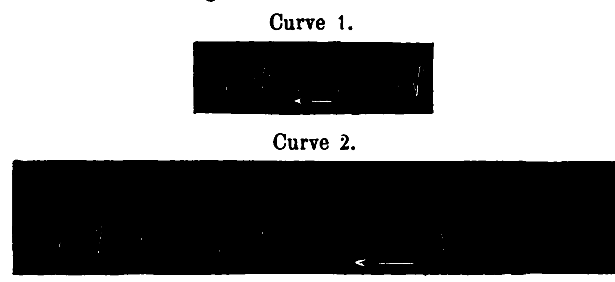
Beträgt die Menge des Cheiranthins weniger als **0,001** g, so tritt die Wirkung nicht so plötzlich ein. Erst nach 2—5 Minuten accentuiren sich die Systolen, dann folgt ein Zeitpunkt, in welchem die Herzbewegungen sehr unregelmässig werden. Sie erlangen den Charakter, den man als Peristaltik des Froschherzens bezeichnet hat. Hierauf folgt der systolische Stillstand. Stark ausgesprochen ist bei dem Cheiranthin unmittelbar vor dem Beginn oder beim Eintritt der Peristaltik die für die Digitalingruppe charakteristische

1) Schlagdenhauffen und E. Reeb, Journal der Pharmacie von Elsass-Lothringen. 1896.



Verlängerung der systolischen Phase und die zeitliche Verkürzung der Diastole mit gleichzeitiger Verstärkung derselben, wie es die beiden Curven: 1 (normal) und 2 (5 Minuten nach Injection von 0,0004 g Cheiranthin) zeigen.

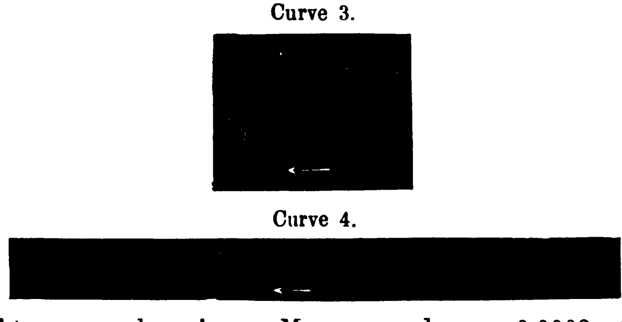
Curve 1.



Curve 2.

In den stärkeren Graden der Wirkung vermindert sich die Ausgiebigkeit der Diastole, während die Systole noch ausgeprägter erscheint. Dies zeigen die beiden nachstehenden Curven: 3 (normal) und 4 (10 Minuten nach Injection von 0,0005 g Cheiranthin).

Curve 3.



Curve 4.

Giebt man noch geringere Mengen, und zwar 0,0002—0,0001—0,00005 g, so kann man unter Umständen im ersten Stadium der Vergiftung die Verstärkung der Diastole am gefensterten Frosch deutlich beobachten. Das Herz schnellt förmlich aus der Systole in die Diastole, die Röthung des in Diastole stehenden Ventrikels ist intensiver als am normalen. Die Curve 6 lässt deutlich die verstärkte Diastole erkennen.

Curve 6 (1 1/2 Min. nach Inject. von 0,00005 g Cheir.)

Curve 5 (normal)



Ich habe schon in der ersten Abhandlung hervorgehoben, dass die Wirksamkeit des Cheiranthins eine sehr grosse ist. Schon nach

Injection von **0,00005—0,00002** g bekam ich bei Fröschen eine deutliche Herzwirkung. Freilich stand das Herz nach diesen geringen Dosen nicht in Systole still; es kam nur bis zur Herzperistaltik. Als niedrigste Dose, die noch Herzstillstand in Systole hervorrief, fand ich 0,0001 g. Ich lasse hier das Protokoll über den Versuch eines mit 0,0001 g Cheiranthin vergifteten Frosches folgen:

Frosch gefenstert. Esculenta. 26 g.

Zeit	Puls	Bemerkungen
7 h.	60	
7 h. 1 m.		Injection von 0,0001 g Cheiranthin in den rechten Oberschenkel.
7 h. 2 m.	64	
7 h. 4 m.	60	Systole verlängert, Diastole verstärkt und schnellend.
7 h. 5 m.	58	Die Spitze dehnt sich mehr aus als der Ventrikel, der nur kleine Excursionen macht.
7 h. 7 m.	60	
7 h. 8 m.	—	Diastole nur noch an der Spitze.
7 h. 9 m.	—	Mitunter starke Diastolen; lange Systolen, die 3 Contractionen der Vorhöfe überdauern.
7 h. 10 m.	—	Ventrikel steht in Systole still.
7 h. 11 m.	—	Diastole wieder angedeutet; erneute Peristaltik.
7 h. 12 m.	—	Systole.
7 h. 13 m.	—	Links Diastole schwach. Rechts Systole.
7 h. 14 m.	—	Systole.
7 h. 15 m.	—	Linke Hälfte des Ventrikels in Diastole.
7 h. 16 m.—19 m.	—	Systole des Ventrikels.
7 h. 22 m.	—	Die Vorhöfe stehen auch still.
		Losgebunden springt der Frosch noch 7 Minuten lang kräftig umher.

In der nachfolgenden Tabelle habe ich die verschiedenen Dosen des Cheiranthins, die systolischen Stillstand erzeugten, zusammengestellt, dabei auch die Zeit, in der die Wirkung erfolgte, und die Froschart. Ich habe keinen wesentlichen Unterschied zwischen R. temporaria und R. esculenta in Bezug auf die Empfänglichkeit für das Gift beobachten können.

Frosch	Gewicht	Anzahl v. mg	Stillstand d. Ventr. in Systole	Herz-peristaltik
esculenta	45 g	0,002 g	nach 1 Min. 40 Sec.	nach —
esculenta	45 „	0,002 g	„ 1 „ 35 „	„ —
temporaria	45 „	0,001 g	„ 2 „ 35 „	„ —
esculenta	56 „	0,0005 g	„ 12 „	„ 3 Minuten
esculenta	28 „	0,0004 g	„ 7 „	„ 5 „
temporaria	39 „	0,0004 g	„ 5 „ 30 „	„ — „
esculenta	28 „	0,0002 g	„ 7 „	„ 4 „
esculenta	51 „	0,0002 g	„ 10 „	„ 7 „
temporaria	38 „	0,0001 g	„ 33 „	„ 10 „
esculenta	26 „	0,0001 g	„ 19 „	„ 7—8 „
esculenta	—	0,00005 g	Kein systol. Stillst.	„ 12 „ dann Erholung

Es dürfte interessant sein, die verschiedenen Herzgifte, die zur Digitalisgruppe gehören, auf ihre Wirksamkeit an Fröschen zu vergleichen. Ich gebe deshalb folgende Tabelle, mit den in den Originalarbeiten angegebenen Werthen. Die Substanzen sind ihrer Giftigkeit entsprechend geordnet:

Substanz	Kleinste Dosis, die systol. Stillstand hervorbringt	Frosch	Zeit	Autor
1. Quabain	0,000013 g			Gley 1888
2. Strophantin	0,000025 g			Gley 1888
3. Scillain	0,0001 g 0,00012 g	Winterfrosch Sommerfrosch	14 Min. 45 „	Jarmersted
4. Digitoxin	0,0001 g	temporaria	20 „	R. Koppe 1875
5. Cheiranthin	0,0001 g	esculenta 26 g temporaria 38 g	19 „ 33 „	M. Reeb 1898
6. Echujin	0,0001 g			Boehm 1890
7. Adonidin	0,00015 g 0,00015 g	esculenta temporaria	24 Min 41 „	Cervello 1882
8. Digitaleïn	0,00025 g	temporaria	15 „	Koppe 1875
9. Helleboreïn	0,00025 g			—
10. Neriin	0,00025 g			—
11. Coronillin	0,00025 g	40 g.	85 Min.	Schlagdenhauffen u. E. Reeb 1897.
12. Oleandrin	0,00025 g			—
13. Digitalin	0,0003 g	temporaria	12 Min.	Koppe 1875.
14. Convalamarin	0,0005 g			Bardet.
15. Digitoxin	0,001 g	esculenta	20 Min.	Koppe 1875.
16. Thevetin	0,002 g		70 „	Husemann 1876.

Von Apocynin, Antiarin, Evonimotoxin, Uretochitin, Odallin, Cerberin Tanghinin habe ich keine Angaben in Betreff der Giftigkeit in der Litteratur finden können.

Besonders deutlich tritt die Verstärkung der Diastole, mithin die Vergrösserung des Pulsvolums nach Cheiranthin bei den Versuchen am isolirten Froschherzen hervor, unter Anwendung des William'schen Apparates.[1]) Dabei tritt auch die Verminderung der Pulsfrequenz deutlich zu Tage. Ich führe deshalb 2 Versuche hier an:

1. Versuch.

Isolirtes Herz einer R. temporaria am William'schen Apparat. Nährlösung von Albanese.[2])

Zeit	Druck in mm	Ausschlag an der Skala in mm	Pulszahl in der Minute
10 h. — m.	140	16	56
10 h. 2 m.	140	16	56

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XIII.

2) Albanese, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXII. S. 297.

1. Versuch (Fortsetzung).

Zeit	Druck in mm	Ausschlag an der Skala in mm	Pulszahl in der Minute
10 h. 4 m.	Einige Tropfen einer Cheiranthinlösung, die 0,004 g im Cubikcentimeter enthält, in den unteren Behälter.		
10 h. 6 m.	140	20	54
10 h. 7 m.	140	21	50
10 h. 10 m.	140	24	46
10 h. 12 m.	140	26	46
10 h. 14 m.	190	28	48
10 h. 16 m.	110	20	44
10 h. 18 m.	140	27	40
10 h. 20 m.	3 Tropfen Cheiranthinlösung in den unteren Behälter.		
10 h. 22 m.	140	27	40
10 h. 25 m.	140	26	36
10 h. 27 m.	140	29	32 starke systol. Verlängerung
10 h. 30 m.	Gift weggelasssen		
10 h. 32 m.	140	29	28
10 h. 34 m.	140	**30**	30
10 h. 40 m.	10 Tropfen der Lösung in den unteren Behälter.		
10 h. 42 m.	140	26	**18**
10 h. 45 m.	140	12—10—8	ganz unregelmässig
10 h. 46 m.	140	Stillstand in Systole.	

Der Ausschlag ist bei diesem Versuch fast ums Doppelte gestiegen (von 16 mm zu 30 mm). Die Pulse verlangsamten sich von 56 auf 18 in der Minute.

2. Versuch.
Herz einer R. esculenta. Dieselbe Nährlösung.

Zeit	Druck in mm	Ausschlag in mm	Pulszahl in der Minute
11 h. 28 m.	180	20	40
11 h. 29 m.	180	20	39
11 h. 30 m.	4 Tropfen einer Cheiranthinlösung von 0,001 g im Cubikcentimeter in den unteren Behälter		
11 h. 32 m.	180	23	40
11 h. 35 m.	180	24	38
11 h. 38 m.	180	26	36
11 h. 45 m.	+ 6 Tropfen derselben Lösung		
11 h. 47 m.	180	28—29	36
11 h. 48 m.	180	28	36 Starke systol. Verlängerung
11 h. 49 m.	Gift weggelassen		
11 h. 54 m.	180	25—26	34
11 h. 55 m.	+ 6 Tropfen derselben Lösung		
11 h. 56 m.	180	**29—30**	30 Starke Systole
11 h. 57 m.	+ 4 Tropfen Cheiranthinlösung		
11 h. 58 m.	180	15	20
11 h. 59 m.	180	9—6	unregelmässig
12 h.	180	2—3—0	Stillstand in Systole.

Durch starke Druckerhöhung wurde das Herz zur diastolischen Ausdehnung und zum Schlagen gebracht; durch Nachlassen des Druckes stellte sich sofort systolischer Stillstand wieder her.

Zu den Versuchen an Fröschen will ich noch bemerken, dass die wässerige Lösung des Glykosids nach 4 Monaten wieder auf ihre Wirksamkeit geprüft, dieselbe in vollem Maasse noch besass: Eine Dosis von 0,00 1 g brachte das Herz einer 48 g schweren R. temporaria in 3 Minuten zum vollständigen Stillstand in Systole.

Was die Wirkung des Cheiranthins auf die Skelettmuskeln anbetrifft, die einige Substanzen der Digitalingruppe, wie das Digitoxin, Scillain, Adonidin, Echujin in hohem Maasse besitzen, so tritt sie beim Cheiranthin bei der starken Wirkung auf den Herzmuskel ganz in den Hintergrund und hat wenig Interesse. Sie ist aber auch vorhanden: Injicirt man nämlich das Cheiranthin statt in den dorsalen Lymphsack in den Oberschenkel, so sieht man, dass der Frosch diesen Schenkel beim Springen erheblich nachschleppt. Die Wirkung kann man auch an ausgeschnittenen Muskeln beobachten, wenn man z. B. die Gastrocnemii an ihren distalen Enden abpräparirt und den einen in Kochsalzlösung, den anderen in Kochsalzlösung + einigen Tropfen Cheiranthinlösung bringt: nach einiger Zeit zeigt der vergiftete Muskel eine verminderte Erregbarkeit für elektrische Reize. Aber diese Wirkung tritt erst lange nach der Herzwirkung ein und spielt bei der Vergiftung keine Rolle.

B. Versuche am Warmblüter.

Auch beim Warmblüter tritt die grosse Wirksamkeit des Cheiranthins stark in den Vordergrund, so dass die Auswahl der Gaben einige Aufmerksamkeit erforderte. Sind nämlich die Gaben zu gross, so geht das Thier fast augenblicklich an Herzlähmung zu Grunde; sind die Gaben klein, so lässt die Wirkung zu lange auf sich warten oder bleibt ganz aus. So injicirte ich einer Katze von 3 Kilo 0,002 g Cheiranthin in die Vena saphena. Die Blutdruckcurve zeigte zwar Verlangsamung des Pulses von 28 Pulsen auf 16 Pulse in 10 Secunden; auch wurden die einzelnen Amplituden der Pulse viel grösser, so dass sie $9^1/_2$ mm gegen $4^1/_2$ mm betrugen, doch blieb die Blutdrucksteigerung aus, und einige Minuten später sank der Blutdruck stark, die Pulse wurden sehr unregelmässig. Nach einer Stunde erst erholte sich das Thier so weit, dass ich eine neue Injection von 0,0005 g machen konnte. Diesmal stieg der Blutdruck von 88 mm Hg auf 128 mm. Die Amplituden der Pulse wurden grösser, doch trat Pulsverlangsamung nicht

ein. Bald darnach wurden die Pulse wieder unregelmässig, der Blutdruck sank auf 114 mm Hg. Eine neue Injection von 0,001 g brachte fast augenblicklich Lähmung des Herzens hervor.

Bei einem Kaninchen bekam ich nach sehr kleinen Dosen erhebliche Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung, desgleichen auch grössere Pulsamplituden. Ich gebe das Protokoll dieses Versuches hier wieder.

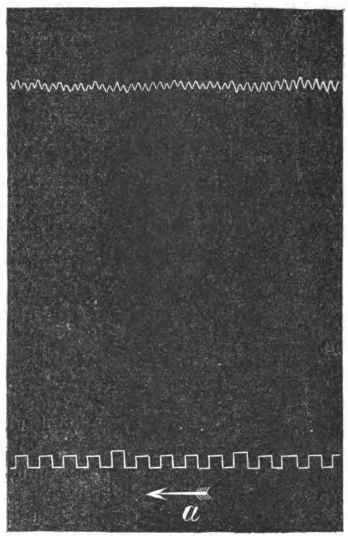
3. Versuch.

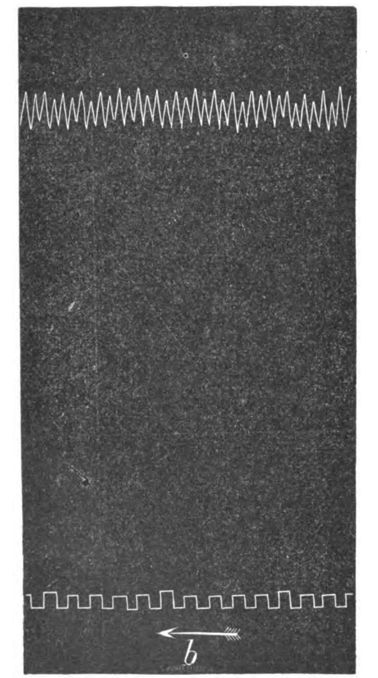
Kaninchen, Gewicht 2,4 kg. Kein Curare. Tracheotomie; Canüle in der Carotis sinistra. Canüle in Vena saphena.

Zeit	Pulszahl in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Plusamplitude	Bemerkungen
10 h. 15 m.	30	96	1 mm	normal
10 h. 20 m. 10 h. 25 m.	Injection von	0,0002 g Cheiranthin		
10 h. 26 m.	29	106	2—2½ mm	
10 h. 27 m.	29	107	—	
10 h. 28 m.	27	102	4 mm	
10 h. 31 m.	Injection von	0,0001 g Cheiranthin		
10 h. 32 m.	28	114	4 mm	
10 h. 35 m.	23	130	6 »	
10 h. 36 m.	22	130	6 »	
10 h. 37 m.	—	—	—	Gerinsel
11 h. 05 m.	Injection von	0,0001 g Cheiranthin		
11 h. 06 m.	—	117	—	Gerinsel
11 h. 12 m.	Injection von	0,0004 g Cheiranthin		
11 h. 13 m.	32	118	2—3 mm	
11 h. 15 m.	32	143	—	

Die drei umstehenden Curvenabschnitte 7 a b c veranschaulichen sehr deutlich die verschiedenen Stadien des Versuches: Curvenabschnitt 7a zeigt den normalen Blutdruck, die Zahl der Pulse sind die Pulsamplituden — Curvenabschnitt 7b zeigt den erhöhten Blutdruck, die verlangsamten Pulse, ihre grösseren Amplituden, d. h. die Vergrösserung des Pulsvolums. — Curvenabschnitt 7c giebt den etwas höheren Blutdruck als in b, dabei aber die schon vermehrten kleineren Pulse, sowie auch die Respirationsschwankungen.

Curve 7.







Hunde sind gegen das Gift, sehr empfindlich und bedürfen nur minimaler Gaben, damit Herzlähmung eintritt. Einem Hunde von 4,9 kg injicirte ich, nachdem er vorher eine Gabe Chloralhydrat er-

halten hatte, um einen recht niedrigen Blutdruck zu erzielen, 0,0012 g Cheiranthin. Zwar erhielt ich Steigerung des Blutdruckes von 45 mm Hg auf 78 mm Hg, doch wurden die Pulse sofort unregelmässig und blieben es fast 2 Stunden lang. Als der Puls nach dieser Zeit noch klein, aber wieder regelmässig wurde, injicirte ich kurz nach einander 0,0002 g und 0,0004 g Cheiranthin: 6 Minuten später ging das Thier an Herzlähmung unter sehr unregelmässigen Pulsen zu Grunde.

II. Darstellung und Zusammensetzung des Cheirinins.

Schlagdenhauffen und E. Reeb sprechen in der Notiz über das Extract von Cheiranthus Cheiri die Vermuthung aus, dass das Glykosid, das die Herzwirkung bedingt, vielleicht auch das Centralnervensystem lähme, oder dass vielleicht noch ein zweiter wirksamer Bestandtheil in der Pflanze enthalten sei. — Wir haben weiter oben gesehen, dass das reine Cheiranthin keine centrale Lähmung bedingt. Wohl aber befindet sich im Goldlack noch ein zweiter wirksamer Bestandtheil, und zwar ein Alkaloïd, das ich krystallinisch erhalten habe, und für welches ich den Namen Cheirinin vorschlage. Dieses Alkaloïd hat eine ganz andere Wirkung als das Glykosid: es ist kein Herzgift.

Vorerst wollen wir aber berichten, auf welche Weise wir das Cheirinin isolirt haben.

Bei den Versuchen, das Cheiranthin durch Petroleumätherfällungen aus Alkohol-Chloroformlösungen zu reinigen, war mir aufgefallen, dass die dritte Fraction sehr schwer im Wasser sich löste, dagegen leicht in Aether, in welchem das Cheiranthin unlöslich ist. Eine kleine Probe dieser Fraction wurde nun in leicht saurem, warmem Wasser gelöst und einem Frosch injicirt. Der erwartete Herzstillstand blieb aus, hingegen war das Thier nach etwa 20 Minuten vollständig gelähmt. Die wässerige Lösung gab mit den meisten Alkaloïdreagentien voluminöse Fällungen: Man hatte es also mit einem stark wirksamen Alkaloïd zu thun. Allerdings war die Menge dieses Alkaloïds eine sehr geringe, aber es war zu erwarten, dass die grösste Menge bei den verschiedenen Manipulationen zur Darstellung des Glykosids verloren gegangen war; es musste deshalb die Gewinnung des neuen Alkaloïdes direct aus dem Extract versucht werden. Dabei kam in Betracht, dass man nicht einfach durch Fällung mit Alkaloïdreagentien zum Ziel gelangen konnte, wegen des Cholins, das auch mitgefällt worden wäre. Nach längeren Vorversuchen wurde folgende Darstellungsweise, die zum Ziele führte, angewendet:

Nach dem Behandeln der feingepulverten Samen mit Petroleumäther zur Entfernung des Oeles wurde auf die gewöhnliche Weise mit Alkohol von 60—65° extrahirt, der Alkohol auf dem Wasserbade verjagt und die filtrirte, klare, wässerige Lösung mit neutralem Bleiacetat gefällt und dann mit verdünnter Schwefelsäure entbleit. Die klare, sorgfältig mit Ammoniak neutralisirte Lösung wurde auf dem Wasserbade concentrirt, dann mit Aether in neutraler Lösung tüchtig ausgeschüttelt. Ich wählte Aether, weil das Cheiranthin darin unlöslich ist, und auch das Cholin aus Wasser nicht in Aether übergeht. Vorheriges Ausschütteln der Lösung mit Aether in Gegenwart von Säure, um Fette und Oele zu entfernen, ist nicht thunlich, weil das Cheirinin auch aus der sauren Lösung in Aether übergeht.

Ich schüttelte also die neutrale Lösung wiederholt mit neuen Mengen Aether aus, wobei das Cheirinin gut übergeht. Der mit wenig Wasser gewaschene Aether wurde bei Zimmertemperatur langsam in grossen Glasschalen verdunstet. Hierbei bildeten sich schon einige Krystalle, die aber noch gelb gefärbt waren. Die Krystalle und der nichtkrystallinische Rückstand wurden nun auf dem Wasserbade in Wasser gelöst und durch Kohlefilter filtrirt. Da aber die gelbe Farbe nicht abnahm, wurde nochmals mit Blei, und zwar jetzt mit Bleiessig und Ammoniak gefällt. Der sich bildende Niederschlag wird abfiltrit und das Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure entbleit, der Säureüberschuss mit Ammoniak neutralisirt. Die so erhaltene filtrirte Lösung ist ganz farblos; sie wird auf dem Wasserbade etwas eingeengt, mit kohlensaurem Natrium leicht alkalisch gemacht und dann mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether wird gewaschen, dann langsam verdunstet. Der Rückstand besteht aus weissen Krystallen von Cheïrinin. Diese werden mit kaltem Wasser, dann mit Petroleumäther gewaschen, in Essigäther gelöst und aus dieser Lösung das Alkaloïd durch fractionirte Fällung mit Petroleumäther in Form farbloser Krystalle abgeschieden, die am Boden des Gefässes haften. Durch schnelles Auswaschen mit Aether und durch Umkrystallisiren aus Wasser werden diese Krystalle noch gereinigt.

Ich erhielt so das Cheirinin als freie Base in Form vollständig farbloser, kleiner Nadeln, die in kaltem Wasser, Petroleumäther unlöslich, löslich dagegen in warmem Wasser, Alkohol, Aether, Chloroform, Essigäther sind. Die Krystalle schmelzen bei 73—74° zu einer fablosen durchsichtigen Masse. Die wässerige Lösung reagirt neutral, giebt mit Phosphorwolframsäure, Kaliumwismuthjodid, Kaliumquecksilberjodid, Quecksilberjodid voluminöse Niederschläge.

Zur Elementaranalyse, sowie zur Stickstoffbestimmung bediente ich mich zweier verschiedener Präparate, die zwei verschiedenen Fractionen entsprachen.

Präparat I.

1. 0,1638 g Substanz geben:
   0,2313 CO_2 = 0,0630 C = 38,40 Proc.
   und 0,0945 H_2O = 0,0105 H = 6,41 "
2. 0,1063 g Substanz geben:
   0,007630 N = 7,17 Proc.

Präparat II.

3. 0,1634 g Substanz geben:
   0,2270 CO_2 = 0,0619 C = 37,88 Proc.
   und 0,0945 H_2O = 0,0105 H = 6,42 "
4. 0,1425 g Substanz geben:
   0,010430 N = 7,31 Proc.

Die aus diesen Zahlen berechnete Formel ist:

$$C_{18}H_{35}N_3O_{17}.$$

	Berechnet	Gefunden im Mittel.
C	— 38,23	38,14
H	— 6,19	6,41
N	— 7,43	7,24

Sie muss indess durch weitere Analysen gesichert werden. Auffallend ist der hohe Sauerstoffgehalt des Cheirinins. Es lag daher der Gedanke nahe, dass es sich um ein Glykosid handle. Doch liess sich beim Kochen des Alkaloïds mit Salzsäure das Auftreten eines Kupferoxyd reducirenden Spaltungsproductes nicht nachweisen.

Ausser dem Cheiranthin und dem Cheirinin fand ich noch in den Samen des Goldlacks ein anderes Alkaloïd, das sich als Cholin identificiren liess.

III. Die Wirkungen des Cheirinins.

Alle Versuche, sowohl an Fröschen als auch an Säugethieren sind mit dem reinen, krystallinischen Analysenpräparat ausgeführt, und zwar wurden die wässerigen Lösungen nach Bedarf jeden Tag frisch hergestellt.

A. Wirkungen an Fröschen.

Injicirt man einem Frosche eine Lösung von Cheirinin in den Rückenlymphsack, so sieht man, dass das Thier nach ungefähr 10 Minuten auf der Unterlage zusammensinkt, und dass es, zu Bewegungen veranlasst, diese nur sehr träge ausführt, indem die Sprünge äusserst kraftlos und niedrig ausfallen. Das Thier lässt sich auf den Rücken



legen und verbleibt in dieser Stellung in einer Art von Hypnose, die besonders nach kleineren Gaben in reiner Form deutlich hervortritt.

Betupft man eine untere Extremität eines vergifteten Frosches mit verdünnter Schwefelsäure, oder kneift man die Füsse mit einer Pincette, so macht das Thier im Beginne der Vergiftung noch kräftige, schnelle Abwehrbewegungen; aber schon nach kurzer Zeit wird die Reaction auf diese Reize immer träger, und es können 4—6 Secunden vergehen, bis der Frosch auch nur eine blosse Bewegung macht. Diese Wirkung auf die Reflexerregbarkeit ist ganz unabhängig von der gleich zu besprechenden Muskelwirkung, denn sie kommt auch an einem Bein zustande, welches man durch Abschluss der Blutzufuhr vor der Giftwirkung geschützt hat. Die Athmung ist, so weit man sie an den Fröschen beurtheilen kann, nicht verändert.

Wird das Herz mit Vermeidung von Blutung blossgelegt, so findet man es ganz regelmässig schlagen. Digitalinartig wirkt das Cheirinin nicht auf das Herz: ich fand dieses bei allen Fröschen nach dem Tode in Diastole oder wenigstens nicht in Systole stillstehend.

Untersucht man die Muskeln des mit Cheirinin vergifteten Frosches elektrisch, und zwar entweder mit Reizung vom Nerven, oder direct vom Muskel aus, so findet man eine bedeutende Verminderung der Erregbarkeit für tetanisirende Ströme. Die Höhe der Zuckung wird in der Regel von vorn herein niedriger. Bei schwachen Vergiftungen beobachtet man indess zuweilen auch eine Zunahme der Zuckungshöhen, die aber ganz vorübergehend ist. Dabei tritt eine selbst bei geringen Belastungen (5—7 g) auffallend schnelle Ermüdbarkeit des Muskels ein, so dass er nach 6—8 schnell aufeinander folgenden kurzen tetanisirenden Reizungen selbst für starke Ströme vorübergehend unerregbar wird und also gänzlich ermüdet ist.

Der Abfall der Ermüdungscurve ist ein geradliniger, d. h. die Zuckungen werden ganz regelmässig kleiner. Schliesslich wird der Muskel dauernd unrregbar, also gelähmt.

Was den Ablauf einer Einzelzuckung betrifft, so braucht der vergiftete Muskel weit mehr Zeit, um sich wieder vollständig auszudehnen. In verschiedenen Versuchen traf ein nach 2 Secunden folgender neuer Reiz den Muskel noch in einem Contractionszustande.

Die Ermüdbarkeit der Muskeln fällt gewöhnlich mit der Lähmung des ganzen Thieres zusammen; zuweilen wird aber auch das Centralnervensystem früher gelähmt als die Muskeln.

Die *absolute Kraft* und die *Gesammtleistung* ($p \times h$) des vergifteten Muskels wurden in der gewöhnlichen Weise nach der Ueberlastungsmethode gemessen; d. h. es wurde dasjenige Gewicht bestimmt, welches, gleichzeitig mit der Reizung auf den Muskel wirkend, gerade ausreichte, die Verkürzung zu verhindern. So stellte sich heraus, dass die absolute Kraft zu Anfange der Vergiftung bedeutend gesteigert ist, im weiteren Verlaufe aber bedeutend abnimmt. Auch war die *Höhe*, bis zu der ein normaler und ein vergifteter Muskel ein bestimmtes Gewicht heben konnte, bei dem vergifteten zu Anfang eine grössere, d. h. die Gesammtleistung wird gesteigert.

Bei jeder Applicationsweise des Giftes fängt die *Unerregbarkeit* an den Muskeln des Unterschenkels an und verbreitet sich nach oben, so dass bei völlig erloschener Erregbarkeit der Unterschenkelmuskeln die Muskeln am Oberschenkel nur schnell ermüden, die Brustmusculatur aber noch ganz normal auf Reizung reagirt. Prüft man nach einigen Minuten die vorhin unerregbaren Muskeln aufs neue, so findet man, dass jetzt wieder einzelne Zuckungen auszulösen sind. Die Muskeln ermüden aber noch schneller als bei der ersten Reizung.

In dieser Weise können sie mehrere Male geprüft werden: in den Zwischenpausen erfolgt theilweise *Erholung*. Die Ermüdung wird aber immer ausgesprochener, bis auch, trotz einer Reizpause, vollständige Unerregbarkeit eintritt.

Auf *periphere Nervengebiete* hat das Cheirinin *keinen Einfluss*, namentlich liess sich nichts, weder von einer curarinartigen, noch einer cocainartigen Wirkung beobachten.

Die *Verlangsamung der Reflexe* hängt von einer Vergiftung des Centralorgans ab. Die kraftlosen Sprünge, die trägen Bewegungen der vergifteten Thiere rühren theils von einer centralen Lähmung, theils von der Giftwirkung auf die Muskeln her. Während, wie wir weiter unten sehen werden, bei den Warmblütern die Muskelwirkung ganz in den Hintergrund tritt, und nur die *Wirkung auf das Centralnervensystem* zur Geltung kommt, sind bei Fröschen beide Wirkungen entweder combinirt, oder die eine übertrifft die andere, was wohl von den Resorptionsverhältnissen abhängig sein mag.

Bei Rana esculenta ist die *Muskelwirkung* besonders gut ausgebildet, und zwar erscheint sie fast immer gleichzeitig oder oft vor der centralen Wirkung. Doch kommt auch bei Rana temporaria die Muskelwirkung gut zum Ausdruck, tritt jedoch relativ später ein, als die centrale, und dies besonders, wenn die Gaben ziemlich gross sind.

Lässt man den Frosch, was besonders beim Feldfrosch gut gelingt, nach der Injection im Zimmer frei umherspringen, so treten schon nach 2—3 Minuten die Erscheinungen besonders schön zu Tage. Die Sprünge werden immer niedriger, immer flacher, schliesslich hat das Thier nur noch die Kraft, einen schwachen Sprung auszuführen, fällt jedoch ungefähr 10 cm weiter mit vollständig ausgestreckten Extremitäten mit dem ganzen Körper den Boden berührend, flach zusammen. Prüft man jetzt die Muskeln elektrisch, so findet man noch keine Veränderung. Diese tritt erst 5—7 Minuten später ein.

Die bis jetzt geschilderten Wirkungen entsprechen den mittleren Cheiriningaben von **0,001—0,002** g. Es kann nach diesen Gaben Erholung eintreten, und zwar nach 15—24—36 Stunden, je nach der Grösse des Thieres und der Gabe. Doch gehen die Thiere auch häufig zu Grunde.

Bei kleineren Gaben, von **0,0005—0,001** g, tritt die Wirkung nach 10—20 Minuten ein; der Frosch lässt sich auf den Rücken legen und verfällt in einen hypnotischen Zustand; doch reagirt er Reizen gegenüber noch sehr prompt, indem er sich spontan umwendet und kräftig davonspringt. Elektrisch zeigen die Muskeln erst nach längerer Reizung Ermüdung. Die Erholung erfolgt meistens nach 6—12—15 Stunden.

Bei grossen Gaben, von **0,0015—0,004** g, tritt sehr rasch vollständige Lähmung ein, so dass der Frosch schon nach 10 Minuten überhaupt keine Bewegungen mehr ausführen kann; es erfolgt selbst beim Betupfen mit Schwefelsäure keine Reaction mehr. Die Muskeln zeigen elektrisch sogar für starke Ströme nach 2—4maliger Reizung vollständige Unerregbarkeit. Nach 3—6—9 Stunden ist das Thier todt. Erholung tritt fast nie ein.

Als Beispiel möge der folgende Versuch dienen.

1. Versuch. R. temporaria, 47 g schwer.

0,0008 g Cheirinin in den Rückenlymphsack.

12 h. 30 m. Injection.

12 h. 35 m. Sprünge kürzer, Bewegungen träge.

12 h. 45 m. Mit der Pincette gereizt, bewegt er sich nur kriechend weiter, auf den Rücken gelegt, bleibt er wie in Hypnose liegen.

12 h. 50 m. Auf Betupfen mit verdünnter Schwefelsäure erst nach 6 Secunden eine Reactionsbewegung; die Reactionszeit wächst beim öfteren Betupfen.

12 h. 55 m. Die Muskeln des Unterschenkels ermüden nach 10 bis 15maliger Reizung: die Muskeln des Armes sind gut erregbar, zeigen noch keine Ermüdung.

3 h. Die Muskeln ermüden nach 6 Reizungen. Zum Springen veranlasst, macht das Thier drei kraftlose Sprünge; kriecht dann auf dem Boden weiter.

Betupfen mit verdünnter Schwefelsäure und Kneifen der Zehen lösen keine Bewegungen aus. Obere Extremitäten reagiren träge. Am anderen Morgen war der Frosch todt.

Nie beobachtete ich Krämpfe oder Tetanus, auch keine fibrillären Zuckungen. Die vergifteten Muskeln sind auffallend blass und steif. Mikroskopisch habe ich keine Veränderung gefunden, namentlich keine Gerinnung, wie nach Coffeïn. Auch habe ich einen Einfluss des Giftes auf die rothen Blutkörperchen nicht constatiren können.

Tabellarische Uebersicht der Versuchsergebnisse.

Dosis	Frosch	Beginn der Lähmung	Bemerkungen
0,0005 g	esculenta 38 g	nach 2—3 Minuten	Erholung nach 14 St.
0,0008 =	temporaria 47 g	= 12 =	Tod nach 13 Stunden
0,001 =	temporaria 45 g	= 2—3 =	Erholung nach 22 St.
0,001 =	esculenta 40 g	= 4 =	Tod nach 15 Stunden
0,001 =	esculenta 38 g	= 3,5 =	Tod nach 18 Stunden
0,002 =	temporaria 47 g	= 2 =	Tod nach 8 Stunden
0,0025 =	temporaria 42 g	= 2,5 =	Tod nach 6 Stunden

B. Wirkungen auf Säugethiere.

An Meerschweinchen verursacht das Cheirinin in Gaben von einigen Centigrammen (0,01—0,04) innerhalb $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde einen ausgesprochenen hypnotischen Zustand. Das Thier wird vollständig ruhig, sitzt zusammengekauert und lässt den Kopf tief sinken. Wird es mit einer Pincette gezwickt, so sucht es zu entfliehen. Legt man es auf den Rücken oder auf die Seite, so bleibt es in dieser Stellung liegen und schläft. Aeussere Reize (Schlag, Stoss, Ammoniakdämpfe) bewirken sofort ein Umdrehen und Aufspringen des Thieres. Nach 60—80 Minuten hat die Wirkung ihren Höhepunkt erreicht. Das Thier ist in einem Zustand von Hypnose, und zwar schläft es ziemlich fest; auf den Rücken gelegt, bleibt es lange unbeweglich; tactile Reize, selbst schwaches Kneifen vermögen das Thier kaum zu wecken. Die Reflexe sind aber vollständig erhalten. Auf stärkeres Kneifen etc. reagirt das Thier, indem es sich umdreht und davonläuft. Die Bewegungen sind dabei absolut normal. Die elektrische Reaction der Muskeln ist eine normale. Nach 4—6 Stunden erholen sich die Thiere vollständig.

Bei stärkeren Gaben (0,08—0,12) sind zu Anfang die eben schriebenen Erscheinungen vorhanden, aber schon nach 10—20 Minuten

sinkt das Thier zusammen und ist bald hernach vollständig gelähmt. Die Reflexe sind sehr schwach, auf starke sensibele Reize reagiren die Thiere nur noch schwach. Die Herzthätigkeit ist etwas verlangsamt, aber regelmässig; die Respiration ist langsam, aber auch regelmässig: sie ist zu Beginn der Vergiftung recht tief, wird aber während der Dauer der Lähmung etwas oberflächlich; doch bleibt das Respirationscentrum während der ganzen Vergiftung ziemlich intact. Die Extremitäten, besonders die unteren sind schlaff; an den oberen ist ein Tremor bemerklich, der sich oft über den ganzen Körper verbreitet. Gelegentlich beobachtet man auch stärkere Zuckungen.

Das Thier bleibt aber auch bei dieser stärkeren Vergiftung am Leben. In einem Falle dauerte die Lähmung 10 Stunden. Darauf erholte sich das Thier vollständig, so dass es 18 Stunden später ganz normal war und Futter zu sich nahm. Die Reaction der Muskeln war während der ganzen Vergiftung eine normale, die Lähmung daher lediglich eine centrale.

Als Beispiel möge folgender Versuch dienen.

2. Versuch. Meerschweinchen von 380 g.

9 h. — m. Injection von 0,03 g Cheirinin.

9 h. 15 m. Oefteres Uriniren und Defäcation.

9 h. 30 m. Das Thier lässt sich auf den Rücken legen, bei tactilen Reizen sofortige Umdrehung.

9 h. 40 m. Injection von 0,015 g Cheirinin. Gleich nachher reichliche Defäcation.

9 h. 45 m. Injection von 0,015 g Cheirinin.

9 h. 55 m. Das Thier lässt sich auf den Rücken legen und schläft; fällt vom geneigten Tische herunter. Cornealreflex erhalten. Leichtes Kneifen bleibt ohne Erfolg. Ammoniakdämpfe unter die Nase bewirken Aufspringen des Thieres.

12 h. Das Thier lässt sich noch auf den Rücken legen, dreht sich jedoch nach einiger Zeit spontan um. Das Thier wird warm gehalten.
Erholung gegen Abend.

Bei Kaninchen ist das Bild ein ähnliches. Zum Hervorbringen der Hypnose sind Gaben von **0,08—0,12** g oder **0,03—0,06** g pro Kilo Körpergewicht erforderlich, Lähmung bewirken Gaben von **0,18—0,25** oder **0,07—0,11** pro Kilo Kaninchen. Nach der Injection wird die Inspiration sehr tief, sie könnte fast als inspiratorische Dyspnoë bezeichnet werden. Auch machen die Thiere regelmässig nach der Injection Kau- und Leckbewegungen und wischen das Maul mit den Pfötchen ab. Die Hypnose gestaltet sich wie bei Meer-

schweinchen. Nach grösseren Gaben tritt neben der hypnotischen Wirkung **Lähmung** auf. Auch die vollständig gelähmten Thiere erholen sich nach 12—24 Stunden wieder vollständig.

Kleinere Gaben verursachen bei **Hunden** keine wahrnehmbare Wirkung; es tritt kein Erbrechen ein. Mit grösseren Dosen konnte ich nicht experimentiren, da mir zu wenig von dem Alkaloïd zur Verfügung stand.

Auf die **Körpertemperatur** wirkt das **Cheirinin** nach Art des Antipyrins. Sowohl die normale als auch die durch den Wärmestich künstlich erhöhte Temperatur wird durch das **Cheirinin** sehr erheblich herabgesetzt, und zwar durch Gaben, die wohl Hypnose, aber noch nicht Lähmung oder Collaps hervorbringen. Die beiden folgenden Versuche sollen diese Wirkung erläutern.

3. Versuch.

Meerschweinchen, 280 g schwer, normal.

2 h. 40 m.	Temperatur 38,85	
3 h. — m.	„ 38,85	
3 h. 05 m.	Injection von 0,04 g Cheirinin	
3 h. 15 m.	Temperatur 38,65	
3 h. 20 m.	Injection von 0,03 g Cheirinin	
3 h. 40 m.	Temperatur 38,4	
3 h. 50 m.	„ 38,1	
4 h. — m.	„ 37,7	Hypnose
4 h. 10 m.	„ 37,4	
5 h. — m.	„ 36,4	Zittern
5 h. 30 m.	„ 35,8	
6 h. — m.	„ 35,55	beginnende Lähmung
Am anderen Tage 9 h.	37,7	
„ „ „ 2 h.	38,6	

Erholung.

In diesem Versuche wurde die Temperatur um 3,3⁰ herabgesetzt.

4. Versuch.

Kaninchen, 2 kg 300 g.

Am 21. Dec. 1898 abends Trepanation.
„ 22. „ „ morgens 9 h. 50 m. **Wärmestich** ins l. corp. striatum.

22. Dec. **Vor dem Wärmestich.**

9 h. 30 m.	morgens	Temperatur	39,1
9 h. 45 m.	„	„	39,1
9 h. 50 m.	„	**Wärmestich**	
10 h. 45 m.	„	Temperatur	39,7
11 h. 15 m.	„	„	40,1
12 h. 45 m.	„	„	40,5
1 h. 40 m.	„	„	40,8



1 h. 45 m.	nachm. Injection von 0,08 g Cheirinin			
2 h. 30 m.	=	Temperatur	40,2	
3 h. — m.	=	=	**40,1**	
3 h. 45 m.	=	=	40,5	
	Injection von 0,12 g Cheirinin			
4 h. 15 m.	nachm.	Temperatur	40,4	
5 h. — m.	=	=	40,1	
	Injection von 0,02 g Cheirinin			
5 h. 10 m.	nachm.	Temperatur	39,9	
5 h. 25 m.	=	=	39,9	
5 h. 40 m.	=	=	39,5	Thier bewegt sich!
5 h. 55 m.	=	=	39,3	
6 h. 20 m.	=	=	**39,15**	
7 h. — m.	=	=	39,8	
8 h. 50 m.	=	=	40,2	
Am anderen Tage		=	38,9	

Die durch den Wärmestich um **1,7°** gesteigerte Temperatur wurde durch 0,08 Cheirinin innerhalb 1¼ Stunde um **0,7°** heruntergesetzt. Durch weitere Gaben von Cheirinin wurde nun in 2 Stunden 20 Min. die Temperatur um **1,35°** erniedrigt. Nach Aufhören der Wirkung stieg die Temperatur wieder bis zu 40,2°, ein Beweis, dass die Wirkung des Wärmestiches noch nicht aufgehört hatte.

Weitere Versuche müssen mit grösseren Mengen des schwierig zu gewinnenden Alkaloïds ausgeführt werden. Wegen seiner hypnotischen und temperaturherabsetzenden Wirkung könnte es vielleicht praktische Anwendung finden.

Zu welcher pharmakologischen Gruppe das Cheirinin gehört, lässt sich vorläufig nicht mit Bestimmtheit angeben. In manchen Punkten stimmt es mit dem Chinin überein.

Berichtigungen zu Bd. 42 Heft 2—4.

Es muss heissen: Seite 139, Zeile 25 v. o.: Zinn- statt diesen.

=	140	=	25	=	=	ganz langsamem statt halblangsamem.
=	142	=	8	=	=	6 mg Hg statt 6 mg.
=	144	=	8	=	=	0,003 statt 0,002.
=	145	=	5	=	=	Quecksilber in Form von Sublimat versetzt statt Quecksilber versetzt.
=	147	=	8	=	=	Fig. 4 statt Fig. 3.
=	148	=	11	=	=	Fig. 3 statt Fig. 4.
=	148	=	28	=	=	Musse und Uebung statt Musse.

X.

Aus der medicinischen Poliklinik in Jena.

Bemerkungen zu einigen Versuchen über die Wirkungsweise antipyretischer Medicamente.

Von

L. Krehl.

Untersuchungen über die Einwirkung chemischer Stoffe auf die Körpertemperatur und den Wärmehaushalt kommen bis zu einem gewissen Grade post festum. Denn, wie Kast sehr richtig bemerkt[1]), hat sich wohl jeder Arzt theils auf Grund seiner eigenen Erfahrung, theils nach den in der Litteratur erörterten Ansichten gewisse Grundsätze gebildet, ob und wie er das mit dem Namen des Fiebers belegte Krankheitssymptom beeinflussen soll. Die Anschauungen darüber sind noch sehr verschieden, und wenn auch zweifellos die therapeutischen Neigungen in diesem Punkt sich mehr und mehr einer gewissen Zurückhaltung zuwenden, so findet sich doch leider noch in weiten Kreisen die Gewohnheit verbreitet, jedem Kranken, dessen Temperatur die Grenzen der Norm überschreitet, irgend eins der zahllosen antipyretischen Mittel zu verabreichen.

Es ist hier weder meine Aufgabe, noch meine Absicht, darauf einzugehen, welche Nachtheile für Kranken und Arzt solch kritik- und directionsloses Verfahren hat. Aber die Verbreitung desselben und die Thatsache, dass die Anschauungen über die Verwendung antipyretischer Stoffe, wenn auch für den einzelnen bis zu einem gewissen Grade abgeschlossen, doch bei verschiedenen, und zwar gleich guten und hervorragenden Aerzten so ausserordentlich schwanken, diese Thatsache ist nur dadurch verständlich, dass eben eine nähere Einsicht in die Wirkungsweise dieser Stoffe noch aussteht. Für die Digitalis fehlt ein solches Schwanken in der Frage der Anwendung vollkommen. Gewiss wird auch der Fingerhut nicht selten kritik-

1) Kast, Congr. f. innere Med. 1896. S. 37.

und darum erfolglos verabreicht. Aber die Aerzte, welche überhaupt nach Grundsätzen handeln, vermögen doch die Indicationen zu seinem Gebrauch sehr viel klarer zu bezeichnen, als bei den antipyretischen Stoffen und, wenn wir auch von einer klaren Theorie der Digitaliswirkung noch weit entfernt sind, so arbeiten wir hier doch auf einer ganz anderen rationellen und empirischen Grundlage als bei jenen Substanzen.

Ich glaubte also, der Versuch, unser Verständniss von der Wirkungsweise der antipyretischen Substanzen zu erweitern, würde einmal für die ärztliche Praxis gewissen Nutzen in Aussicht stellen. Vor allem aber hoffte ich, in die so verwickelten Processe des fieberhaften Vorgangs selbst durch solche Untersuchungen einen kleinen Schritt weiter einzudringen.

Die Beobachtungen müssen den Organismus in gesundem und krankem Zustande berücksichtigen, und, wenn sich auch unser Interesse schliesslich ganz auf den Menschen concentrirt, so war es doch nothwendig, auch kranke Thiere heranzuziehen, weil manche nutzbringende Untersuchungsmethoden sich aus äusseren Gründen vorerst nur an solchen anwenden lassen. Da die Beobachtungen mühsam und zeitraubend sind, da Hülfskräfte, Hülfsmittel, Zeit und Beobachtungsmaterial uns nur in beschränkter und wechselnder Weise zur Verfügung stehen, so vermögen wir die Untersuchung nur langsam zu fördern. Leider konnten wir auf eine Mittheilung einzelner Beobachtungen vor Abschluss der ganzen Untersuchungsreihe nicht verzichten, da jüngere Mitarbeiter, welche die Universität oder unsere Poliklinik verlassen, aus bekannten Gründen die Publication ihrer Untersuchungen brauchen.

Aus der medicinischen Poliklinik in Jena.

1. Ueber den Einfluss von Antipyrin und Chinin auf den Gaswechsel des gesunden Menschen.

Von

Dr. K. Liepelt.

Um die Grösse der Wärmebildung des Menschen zu beurtheilen, müssen wir seinen Gaswechsel untersuchen, und wenn es sich darum handelt, über Schwankungen der Wärmeproduction innerhalb kurzer Zeiten Aufschluss zu erhalten, so ist es nothwendig, die Sauerstoffabsorption und Kohlensäureausscheidung gleichzeitig zu bestimmen. Calorimetrische Beobachtungen können aus technischen Gründen am Menschen vorerst leider noch nicht ausgeführt werden.

Die unserer Aufgabe entsprechende Untersuchungsmethode ist also klar vorgeschrieben: Gaswechselbestimmungen nach dem von Zuntz und Geppert angegebenen Verfahren vermögen Antwort darauf zu geben, ob und wie die Wärmeproduction des Menschen nach Darreichung gewisser Substanzen schwankt. Dabei wird vorausgesetzt, dass die Grösse der Oxydationen ein directes Maass für die Intensität der Wärmeproduction im Körper des Menschen ist, und dass die genannte Methode uns in den Stand setzt, die Athmungsgase auch für kurze Zeiträume mit genügender Schärfe festzusetzen. Beides kann nach dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse nicht bezweifelt werden.

Zu meinen Beobachtungen brauchte ich einen Zuntz-Geppert-schen Respirationsapparat neuester Construction, wie er von Magnus-Levy eingehend beschrieben worden ist[1]). Durch die Firma S. Elster in Berlin wurde der Apparat für die medicinische Poliklinik in Jena geliefert. Die Absorption der Kohlensäure wurde mit 33 procentiger Kalilauge vorgenommen, die des Sauerstoffs mit frischgeglühten Kupferspiralen in einer concentrirten Lösung von kohlensaurem Ammoniak und Ammoniak (im Verhältniss 2:1 gemischt). In allem hielt ich mich streng an die Vorschriften Hempel's[2]).

Herr Professor Zuntz in Berlin war so liebenswürdig, mich in Gasanalyse und Technik der Respirationsversuche einzuführen. Für die vielfache Belehrung, welche ich Herrn Professor Zuntz, sowie

1) Magnus-Levy, Pflüger's Archiv Bd. LV. S. 9.
2) Hempel, Gasanalyse. 2. Aufl. S. 125.

den Herren Professor Frentzel, Dr. Loewy und Dr. Caspary verdanke, möchte ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Will man die Einwirkung einer Substanz auf den Gaswechsel des Menschen beurtheilen, so kann man denselben feststellen vor und nach Verabreichung der betreffenden Körper. Dieses Verfahren hat für unsere Zwecke gewisse Schwierigkeiten. Denn es erfordert natürlich, dass für beide Versuche alle übrigen Bedingungen vollkommen gleich gehalten werden, das ist aber, da schon der erste Versuch erst eine gewisse Zeit nach der Nahrungsaufnahme stattfinden darf, und nach Aufnahme der differenten Substanz bis zur zweiten Beobachtung noch ein mehr oder weniger langer Zeitraum verstreichen muss, durchaus nicht so einfach. Denn sehr leicht, ja sicher würde man am gesunden Menschen dann mit der Nahrungsaufnahme in Conflict kommen.

Wir wählten deshalb ein anderes Verfahren. Durch die vortrefflichen Beobachtungen von Magnus-Levy im Zuntz'schen Laboratorium ist der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf den Gaswechsel des gesunden Menschen recht genau bekannt geworden.[1]) Untersucht man einen Menschen entweder nüchtern oder längere Zeit nach einem minimalen Frühstück, so zeigt der Gaswechsel eine „individuelle Constanz" [2]). Wir setzten diese für unsere Versuchspersonen fest und bestimmten sie dann wiederum nach Darreichung gewisser Substanzen. Erreicht man nun bei diesen Versuchen eine Constanz des Gaswechsels, welche von der ohne Medicament gewonnenen Constanz abweicht, so darf man annehmen, dass die Abweichung im Gaswechsel durch das Medicament erzeugt ist, und wenn die Ergebnisse solcher Versuche sich bei mehreren Menschen jedesmal in der gleichen Weise wiederholen, so möchten wir den Einfluss des Arzneimittels als festgestellt ansehen. Nach diesem Plan sind wir in unseren Versuchen verfahren.

Meine Versuchspersonen waren Prof. Krehl, Dr. Riethus und cand. med. Goetze. Sie athmeten im Verlaufe des Vormittags mehrere Stunden, nachdem das aus 1 Tasse Kaffee und 40 g Semmel bestehende Frühstück eingenommen worden war. Nur Versuch 2 fand 6 Stunden nach einem reichlicheren, aus 80 g Semmel mit etwas Wurst und 1 Glas Portwein bestehenden 2. Frühstück statt. Dass dadurch fehlerhafte Verhältnisse nicht eingeführt werden, erweisen die gewonnenen Zahlen.

---

1) Magnus Levy, Pflüger's Archiv. Bd. LV. S. 111.
2) Magnus-Levy, Ztschr. f. klin. Medic. Bd. XXXIII. S. 258.

Bei allen Beobachtungen lagen die Versuchspersonen innerhalb eines mitteltemperirten Zimmers der medicinischen Klinik, welches uns Herr Prof. Stintzing zur Verfügung zu stellen die Güte hatte, in bequemer Rückenlage auf einem Bette und nahmen diese Stellung schon ½—¾ Stunde vor Beginn des Versuchs ein. Ein einziges Mal wurde diese Vorsichtsmaassregel vernachlässigt (Nr. 3) und K. bereits 15 Minuten nach schnellem Gehen beobachtet. Die Körpertemperatur war höher, die Zahlen für Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung fielen auffallend hoch aus, und wir verzichteten deshalb auf die Verwerthung dieses Versuchs (Nr. 3). Es ist also streng darauf zu halten, dass mehrere Stunden vor dem Versuche stärkere Muskelbewegungen vermieden werden.

Mundstück und Glasrohr mit Ventilen wurden nie von der Versuchsperson selbst gehalten, sondern ruhten auf einer Unterlage. Stets habe ich mit dem Beginn des Versuchs gewartet, bis die Zahl der Athemzüge und die ausgewechselten Luftmengen gleichmässig wurden. In allen unseren Beobachtungen, deren jede 15—25 Minuten dauerte, zeigte das Athemvolum eine ganz ausserordentliche Constanz. Bei K. u. G. war die Nase frei; R. hat sie sich zur Sicherheit mit Watte verstopft und die Öffnungen mit Collodium bepinselt. Da dies Verfahren der Versuchsperson keinerlei Unannehmlichkeiten zufügte, so ist es jedenfalls für alle die Fälle zu empfehlen, bei denen die Gefahr einer Luftentweichung durch die Nase besteht. Für K. und G. war jede solche Vorsichtsmaassregel ganz unnöthig, und das stimmt mit anderen Beobachtungen vollkommen überein.

Wir geben nicht etwa ausgewählte Versuche, sondern führen alle an, die vorgenommen wurden.

I. Normalversuche.

I. Normalversuche an K., 37 Jahr alt, 60,5 kg.

Versuchs-Nr.	Datum und Tageszeit	Temperatur der Achselhöhle	Athem-frequenz	Athemgrösse in ccm für 1 Minute	Sauerstoff-verbrauch in ccm für 1 Minute	Kohlen-säureaus-scheidung in ccm für 1 Minute	Sauerstoff-verbrauch für 1 kg und 1 Minute	Kohlen-säureaus-scheidung für 1 kg und 1 Min	R. Q.
1.	15. XII. 98 10 a	36,5	18	6101	250,2	202,6	4,1	3,4	0,81
2.	15. XII. 98 4 p.	36,5	17	5671	263,7	191,1	4,4	3,2	0,72
3.	17. XII. 98 12 p.	37,0	19	6388	295,1	220,4	4,9	3,6	0,75
4.	20. XII. 98 12 p.	36,6	18	5932	263,4	193,8	4,4	3,2	0,73

II. Normalversuche an G., 26. J. alt, 65,5 kg.

Versuchs-Nr.	Datum und Tageszeit	Temperatur der Achselhöhle	Athem-frequenz	Athemgrösse in ccm für 1 Minute	Sauerstoff-verbrauch in ccm für 1 Minute	Kohlen-säureaus-scheidung in ccm für 1 Minute	Sauerstoff-verbrauch für 1 kg und 1 Minute	Kohlen-säureaus-scheidung für 1 kg und 1 Min.	R. Q.
5.	17. XII. 98 9 a.	36,1	12	6095	263,9	232,9	4,0	3,6	0,88
6.	19. XII. 98 9 a.	36,1	12	5822	245,0	189,2	3,7	2,9	0,77
7.	20. XII. 98 9 a.	36,0	14	5727	242,3	191,3	3,7	2,9	0,79

Der erste Versuch (Nr. 5) an G. fand bereits 1 1/2 Stunde nach dem Frühstück statt. Zudem hat sich G. stark angestrengt, wie es so oft geschieht, wenn zum erstenmal durch die Ventile geathmet wird; er war von diesem Versuch im Gegensatz zu allen späteren Versuchen wirklich ermüdet. Die Zahlen sowohl für die Sauerstoffabsorption wie für die Kohlensäureabgabe sind auffallend hoch. Wie der ebenfalls hohe respiratorische Quotient erweist, machte sich also die Athemanstrengung in deutlicher Weise bemerkbar, und das veranlasst uns, diesen Versuch für die weiteren Betrachtungen lieber auszulassen.

III. Normalversuche an R., 25 Jahre alt. 63,25 kg.

Versuchs-Nr.	Datum und Tageszeit	Temperatur der Achselhöhle	Athem-frequenz	Athemgrösse in ccm für 1 Minute	Sauerstoff-verbrauch in ccm für 1 Minute	Kohlen-säureaus-scheidung in ccm für 1 Minute	Sauerstoff-verbrauch für 1 kg und 1 Minute	Kohlen-säureaus-scheidung für 1 kg und 1 Min.	R. Q.
8	16. I. 99 12 p.	36,0	20	5373	226,7	184,7	3,6	2,9	0,81
9	17. I. 99 12 p.	36,0	18	5283	236,7	192,3	3,7	3,0	0,81
10	19. I. 99 12 p.	35,6	18	5337	240,7	190,5	3,8	3,0	0,79

2. Versuche nach Darreichung von Antipyrin.

Die Versuchspersonen wurden zu den gleichen Tageszeiten und unter genau den gleichen Bedingungen wie bei den Normalversuchen beobachtet mit sorgfältiger Einhaltung aller Vorsichtsmaassregeln. Sie nahmen 2—3 g Antipyrin. Die Normaltemperatur wird dadurch nicht deutlich beeinflusst. Hätte man eine Einwirkung auf die Temperatur des gesunden Menschen erzielen wollen, so wären sehr viel höhere, etwa die 2—3fachen Gaben nöthig gewesen. Solche sind aber einmal nicht unter allen Umständen ungefährlich. Ferner haben wir Grund zu der Annahme, dass bei solch grossen Dosen ganz andere

Wirkungen im Organismus, speciell an den Apparaten des Kreislaufs eintreten als bei kleinen, und endlich werden dem fiebernden Menschen, dessen Verhalten darzulegen ja schliesslich das Ziel unserer Bestrebungen ist, jetzt kaum mehr als 2—3 g Antipyrin innerhalb einiger Stunden gegeben. Die Analysirung der Athmungsgase fand 2—3 Stunden, nachdem die erste Dosis Antipyrin verabreicht war, statt, denn andere Erfahrungen hatten gelehrt, dass um diese Zeit die Einwirkung auf die Temperatur am stärksten ist. Die Einzelheiten der Dosirung habe ich nach den Tabellen für den einzelnen Versuch angeführt.

Meine Versuchspersonen waren sowohl nach 3 als nach 2 g Antipyrin nicht frei von Intoxicationserscheinungen: eine gewisse Mattigkeit und Müdigkeit, Schlaf- und Ruhebedürfniss, sowie eine Neigung zum Frösteln und zum Schwitzen (dies ohne Hitzegefühl) stellte sich bei allen dreien ein. Keins der Symptome war stark ausgeprägt, keins so, dass dadurch etwa die Ausführung der Versuche Schwierigkeiten gemacht hätte — das möchte ich im Gegensatz zu den nach der Darreichung von Chinin zu erwähnenden Dingen besonders bemerken. Doch schienen mir die Symptome von Interesse, weil sie für eine Theorie der Antipyrinwirkung nicht ohne Bedeutung sind.

I. Antipyrinversuche an K.

Versuchs-Nr.	Datum und Tageszeit	Temperatur der Achselhöhle	Athemfrequenz	Athemgrösse in ccm für 1 Min.	Sauerstoffverbrauch in ccm für 1 Minute	Kohlensäureausscheidung in ccm für 1 Minute	Sauerstoffverbrauch für kg und Minute	Kohlensäureausscheidung für kg und Minute	R. Q.	Dosis in g
11	16. XII. 98 10 a.	36,6	16	5482	250,5	189,7	4,1	3,1	0,74	2,0 Antipyrin
12	16. XII. 98 12 p.	36,4	17	4869	221,1	154,8	3,7	2,6	0,70	3,0 Antipyrin
13	18. XII. 98 3 p.	36,7	16	5226	255,6	171,9	4,2	2,8	0,67	2,0 Antipyrin
14	19. XII. 98 1 p.	36,7	17	5630	253,9	172,8	4,2	2,9	0,68	3,0 Antipyrin

Um das Verhalten des Gaswechsel am normalen und vergifteten Organismus deutlich zu machen, bringen wir noch in einer besonderen Tabelle für jede Versuchsperson die Zahlen für beide Fälle nebeneinander.

Zahlen für Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung auf 1 kg und 1 Minute berechnet.

K.

Ohne Antipyrin		Mit Antipyrin	
Sauerstoff-verbrauch	Kohlensäure-ausscheidung	Sauerstoff-verbrauch	Kohlensäure-ausscheidung
4,1	3,4	3,7	2,6
4,4	3,2	4,2	2,8
4,4	3,2	4,2	2,9

Versuch 11 fand um 10 Uhr vormittags statt. Die 2 g Antipyrin wurden so vertheilt, dass 1 g um 8½, 1 g um 9½ Uhr eingenommen wurde. Das erhaltene Resultat der Untersuchung des Gaswechsels war ungefähr dasselbe wie in den Normalversuchen 1, 2, und 4. Es wurde daher um 11 Uhr noch ein drittes Gramm Antipyrin genommen.

Versuch 12 fand eine Stunde nach dem Einnehmen des dritten Gramm Antipyrin, also um 12 Uhr statt. Die Untersuchung der Exspirationsluft ergab, dass Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung gegen die entsprechenden Zahlen der Normalversuche abgefallen waren, ohne dass sich der respiratorische Quotient wesentlich geändert hätte.

Vor Versuch 13 wurde um 12 und 1 Uhr je 1 g Antipyrin genommen. Die gegen 3 Uhr vorgenommene Analyse ergab also auch bei nur 2 g Antipyrin einen deutlichen Abfall der Sauerstoff- und Kohlensäurezahlen gegenüber den Normalversuchen. Dass sich also im Versuch 11 kein Ausschlag zeigte, konnte daran gelegen haben, dass zwischen Einnehmen des Antipyrins und dem Anstellen des Respirationsversuches nicht genug Zeit verstrichen war, wenn nicht etwa andere bisher nicht aufgeklärte Momente dabei mit im Spiele sind.

Versuch 14: Die 3 g Antipyrin wurden in folgender Vertheilung genommen: 10¼, 11¼ und 12¼ Uhr je 1 g. Der Versuch wurde dann um 1 Uhr angestellt. Auch hier war wie in den Versuchen 12 und 13 eine Abnahme des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäureausscheidung zu constatiren.

II. Antipyrinversuche an G.

Versuchs-Nr.	Datum und Tageszeit	Temperatur der Achselhöhle	Athemfrequenz	Athemgrösse in ccm für 1 Min.	Sauerstoffverbrauch in ccm für 1 Minute	Kohlensäureausscheidung in ccm für 1 Minute	Sauerstoffverbrauch für kg und Minute	Kohlensäureausscheidung für kg und Minute	R. Q.	Dosis in g
15	18. XII. 98 10 a.	36,1	13	5778	268,7	200,5	4,1	3,1	0,75	3,0 Antipyrin
16	21. XII. 98 10 a.	36,4	16	5787	250,6	191,0	3,8	2,9	0,76	3,0 Antipyrin
17	21. XII. 98 11 a.	36,4	13	5332	225,0	174,9	3,4	2,7	0,78	3,0 Antipyrin

Vor Versuch 15 wurden genommen 3 g Antipyrin, je 1 g um 7¼, 8¼ und 8¾ Uhr. Doch ist der Versuch nicht ohne weiteres zu verwenden. Es stellte sich nämlich heraus, dass G. von den Folgen einer Alkoholintoxication des letzten Abends noch nicht ganz frei war; er zitterte und fühlte sich äusserst unwohl. Die Athmung war nicht regelmässig, auch nicht ganz gleichmässig, die Athemgrösse schwankte zwischen 5200 und 6700 ccm in der Minute. Man wird also daran denken, dass die relativ hohen Zahlen für den Sauerstoffverbrauch mit den von G. selbst bemerkten Muskelbewegungen in Verbindung stehen. Ob diese lediglich die Folge des sogenannten Katers sind, oder ob sie durch eine Combination von Alkohol- und Antipyrinvergiftung entstanden, wage ich nicht zu entscheiden. G. sowohl wie die anderen Versuchspersonen zeigten ja an sich schon nach Darreichung von Antipyrin die Neigung zum Frösteln, und man kann sich nun wohl vorstellen, dass, wenn die Intoxication ein an sich geschwächtes Individuum trifft, die Vergiftungssymptome besonders stark werden.

Vor Versuch 16 wurden um 8, 9 und 9¼ Uhr je 1 g, also zusammen 3 g Antipyrin genommen. Der Versuch fand bereits um 10 Uhr statt. Hier zeigte sich gegenüber den entsprechenden Normalversuchen kein Ausschlag. Dies schien mir wie in Versuch 11 daran zu liegen, dass der Versuch möglicherweise zu früh nach dem Einnehmen des Antipyrins angestellt wurde. Um dies festzustellen, wurde, ohne dass noch mehr Antipyrin gegeben wurde, eine Stunde später im nächsten Versuch 17 die Athmungsluft noch einmal untersucht.

Versuch 17 zeigte, dass um 11 Uhr Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung heruntergegangen war, wie in den Versuchen 12, 13, und 14.

Zahlen für Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung auf 1 kg und 1 Minute berechnet.

G.

Ohne Antipyrin		Mit Antipyrin	
Sauerstoffbrauch	Kohlensäureausscheidung	Sauerstoffverbrauch	Kohlensäureausscheidung
3,7	2,9	3,8	2,9
3,7	2,9	3,4	2,7

III. Antipyrinversuche an R.

Versuchs-Nr.	Datum und Tageszeit	Temperatur der Achselhöhle	Athemfrequenz	Athemgrösse in ccm für 1 Minute	Sauerstoffverbrauch in ccm für 1 Minute	Kohlensäureausscheidung in ccm für 1 Minute	Sauerstoffverbrauch für kg und Minute	Kohlensäureausscheidung für kg und Minute	R. Q.	Dosis in g
18	18. I. 99 12 p.	35,9	18	5046	226,1	172,1	3,6	2,7	0,78	3,0 Antipyrin
19	21. I. 99 12 p.	36,2	18	4335	228,0	158,2	3,6	2,5	0,70	3,0 Antipyrin

Vor Versuch 18 wurden um $8^3/_4$, $9^3/_4$ und $10^3/_4$ Uhr je 1 g Antipyrin genommen. Der Versuch fand um 12 Uhr statt. Sauerstoffverbrauch ist kaum, die Kohlensäureausscheidung dagegen ist etwas heruntergegangen.

Vor Versuch 19 wurden die einzelnen Gramme Antipyrin in derselben Vertheilung und zur selben Zeit genommen, wie in Versuch 18; der Versuch selbst fand zur selben Zeit statt, wie Versuch 18. Auch in diesem Versuch sind die Sauerstoff- und Kohlensäurezahlen gegenüber den aus den Normalversuchen gewonnenen Zahlen heruntergegangen.

Zahlen für Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung auf 1 kg und 1 Minute berechnet.

R.

Ohne Antipyrin		Mit Antipyrin	
Sauerstoff-verbrauch	Kohlensäure-ausscheidung	Sauerstoff-verbrauch	Kohlensäure-ausscheidung
3,6	2,9	3,6	2,7
3,7	3,0	3,6	2,5
3,8	3,0		

In der Litteratur habe ich Versuche über den Gaswechsel des Menschen nach Darreichung von Antipyrin nicht finden können. Wie sich der Wärmehaushalt des Thiers gegen die gleichen Substanz verhält, wird von Dr. Stühlinger in der nächsten Abhandlung dargelegt werden; hier soll nur vom Menschen die Rede sein, und da ergiebt sich zweifellos eine Parallele zwischen Antipyrin und Morphin. Nach allem, was man über das Antipyrin weiss, führt es zu Lähmungen im Centralnervensystem. An Thieren sind nach grossen Gaben solche mit Sicherheit beobachtet worden, aber auch schon kleine Dosen führen zu Lähmungserscheinungen. Allbekannt ist ja der beruhigende Einfluss auf Schmerzen. Manche Fiebernde erklären ganz direct, schon nach $^1/_2$—1 g Antipyrin müde und ruhig zu werden. Auch meine Versuchspersonen fühlten sich nach den etwas grösseren Gaben matter.

Die Wirkungen des Antipyrins haben also, wie schon Gottlieb in seiner vortrefflichen Arbeit[1]) darlegt, und Schmiedeberg in seiner ausgezeichneten Arzneimittellehre erörtert[2]), zweifellos manche Aehnlichkeit mit denen des Morphins. Auch dieses führt zu centralen Lähmungen, auch dieses setzt in grösseren Dosen die Eigentemperatur des Warmblüters in hohem Grade herab, auch dieses

1) Gottlieb, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVI. S. 434.

2) Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre. 3. Aufl. 1895. S. 139.

mindert die fieberhafte Temperatursteigerung, ja macht, wie bekannt, die künstliche Erzeugung von Temperatursteigerungen völlig unmöglich. Darauf können wir hier um so weniger eingehen, als am Menschen wegen der Empfindlichkeit seines Grosshirns die verwendbaren Dosen Morphin ausserordentlich viel kleinere, mit den für das Thier benutzten gar nicht zu vergleichen sind.

Gaswechsel und Wärmebildung wurden nach Darreichung von Morphin am Thier (an Meerschweinen und an einem jungen Hunde) stark herabgesetzt gefunden.[1] Aber auch hier sind die verabreichten Dosen grosse, und die Thiere haben sich abgekühlt. Es ist deshalb sehr werthvoll, dass Loewy[2] die Einwirkung kleiner Gaben von Morphium auf die Oxydationen am Menschen untersuchte. Loewy beobachtete den Gaswechsel gesunder Menschen im Wachen, im natürlichen und im Morphinschlaf mit dem von Zuntz und Geppert angegebenen Apparat. Er stellte bei der ersten Versuchsperson fest, dass der Sauerstoffverbrauch im Wachen 209,72 ccm, im natürlichen Schlaf 204,65 ccm, im Morphinschlaf 197,25 ccm betrug. In allen drei Versuchen war Athemfrequenz und Athemvolumen fast gleich. Bei einer zweiten Versuchsperson erhielt er folgende Werthe: im Wachen 256,71 ccm, im gewöhnlichen Schlaf 240,35 ccm und im Morphinschlaf 227,84 ccm Sauerstoffverbrauch pro Minute. Diese Zahlen stimmen gut mit den von uns ermittelten Werten nach Antipyrin überein.

Auch zur Wirkung des Alkohols bestehen mancherlei Beziehungen.

3. Versuche nach Darreichung von Chinin.

Die Beobachtungen wurden unter genau den gleichen Bedingungen vorgenommen, wie die Normal- und Antipyrinversuche. Die Versuchspersonen waren sogut wie nüchtern und erhielten 1 oder 1,5 g Chininum muriaticum. Bei allen dreien traten mehr oder weniger heftige Intoxicationserscheinungen ein: Kopfschmerzen, sehr lästiges Augenflimmern und Ohrensausen, Mattigkeit, Neigung zum Schwitzen und Zittern. Die Güte der Versuche wurde dadurch nicht gestört, die Athmung war nur wenig ungleichmässiger, als nach Antipyrin. Gemäss den vorliegenden Erfahrungen über das Chinin wurden die Versuche etwas länger nach der Darreichung des Mittels vorge-

1) vgl. Rumpf, Pflüger's Archiv, Bd. XXXIII. S. 538. Geppert und Zuntz, ebenda Bd. XLII, S. 231.

2) Loewy, Berl. Klin. Wochenschrift. 1891. S. 434.



nommen als bei Antipyrin. Jedenfalls zeigten die Intoxicationserscheinungen, dass meine Versuchspersonen während der Beobachtung ihres Gaswechsels unter der vollen Einwirkung des Chinins standen. Ein deutlicher Einfluss auf die Körpertemperatur war bei uns nicht vorhanden.

I. Chininversuche an K.

Versuchs-Nr.	Datum und Tageszeit	Temperatur der Achselhöhle	Athemfrequenz	Athemgrösse in ccm für 1 Minute	Sauerstoffverbrauch in ccm für 1 Minute	Kohlensäureausscheidung in ccm für 1 Minute	Sauerstoffverbrauch für kg und Minute	Kohlensäureausscheidung für kg und Minute	R. Q.	Dosis in g
20	22. XII. 98 2 p.	36,6	16	5680	263,0	183,5	4,4	3,0	0,69	1,0 Chin. mur.
21	8. I. 99 1 p.	36,5	19	6506	290,2	197,1	4,6	3,3	0,68	1,5 Chin. mur.

Vor Versuch 20 wurde um 10 und $11^1/_2$ Uhr je 0,5 g Chinin. mur. genommen. Es traten danach etwas Kopfschmerzen, Ohrensausen, Flimmern auf. Der Versuch fand gegen 2 Uhr statt. Die Zahlen für Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung sind annähernd die gleichen wie in den Normalversuchen.

Versuch 21 wurde um 1 Uhr angestellt, nachdem zuvor im ganzen 1,5 g Chinin. mur. genommen waren. Es wurden um $9^1/_2$, 11 und $11^3/_4$ Uhr je 0,5 g Chin. mur. genommen. Seit 12 Uhr besteht Ohrenklingen und Flimmern vor den Augen. Der Versuch findet um 1 Uhr statt. Der Sauerstoffverbrauch nimmt einen höheren Wert an als in den Normalversuchen; auch die Kohlensäureausscheidung steigt um ein Geringes. Während in Versuch 20 nach 1 g Chinin fast keine Aenderungen des Gaswechsels sich zeigten, treten im Versuch 21 nach 1,5 g Chinin Aenderungen im Sinne einer Steigerung des Gaswechsels auf. Doch ist Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung nicht in dem entsprechenden Maasse erhöht.

Zahlen für Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung auf 1 kg und 1 Minute berechnet.

K.

Ohne Chinin		Mit Chinin	
Sauerstoffverbrauch	Kohlensäureausscheidung	Sauerstoffverbrauch	Kohlensäureausscheidung
4,1	3,4	4,4	3,0
4,4	3,2	4,6	3,3
4,4	3,2		



II. Chininversuche an G.

Versuchs-Nr.	Datum und Tageszeit	Temperatur der Achselhöhle	Athemfrequenz	Athemgrösse in ccm für 1 Minute	Sauerstoffverbrauch in ccm für 1 Minute	Kohlensäureausscheidung in ccm für 1 Minute	Sauerstoffverbrauch für kg und Minute	Kohlensäureausscheidung für kg und Minute	R. Q	Dosis in g
22	23. XII. 98 11 a.	36,4	12	6993	287,1	232,2	4,4	3,6	0,79	1,0 Chin. mur.
23	9. I. 99 1 p.	36,1	15	5688	278,1	172,9	4,3	2,6	0,62	1,5 Chin. mur

Vor Versuch 22 wurden 7¼ und 8¾ Uhr je 0,5 g Chinin genommen. Es trat Frostgefühl und Zittern auf. Der Versuch fand um 11 Uhr statt. Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung erfuhren beide eine Erhöhung.

Vor Versuch 23 wurde im ganzen 1,5 g Chinin genommen, und zwar um 8, 9, und 9½ Uhr je ½ g Chinin. Schon seit 9½ Uhr besteht Ohrensausen. Der Sauerstoffverbrauch ist auch hier erhöht, die Kohlensäureausscheidung eher vermindert.

Beide Versuche zeigen dasselbe, wie 20 und 21, dass Chinin den Gaswechsel zwar zu beinflussen im stande ist, aber nicht in der Gleichmässigkeit, wie es Antipyrin thut.

Zahlen für Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung auf 1 kg und 1 Minute berechnet.

G.

Ohne Chinin		Mit Chinin	
Sauerstoffverbrauch	Kohlensäureausscheidung	Sauerstoffverbrauch	Kohlensäureausscheidung
3,7	2,9	4,4	3,6
3,7	2,9	4,3	2,6

III. Chininversuche an R.

Versuchs-Nr.	Datum und Tageszeit	Temperatur der Achselhöhle	Athemfrequenz	Athemgrösse in ccm für 1 Minute	Sauerstoffverbrauch in ccm für 1 Minute	Kohlensäureausscheidung in ccm für 1 Minute	Sauerstoffverbrauch für kg und Minute	Kohlensäureausscheidung für kg und Minute	R. Q.	Dosis in g
24	28. I. 99 12 p.	36,0	20	5583	256,3	209,3	4,1	3,3	0,78	1,0 Chin. mur.
25	4. II. 99 12 p.	35,9	20	5749	240,3	196,6	4,0	3,2	0,82	1,0 Chin. mur.

Vor Versuch 24 wurde 8¾ und 9¾ Uhr je 0,5 g Chinin genommen. Der Versuch fand um 12 Uhr statt. Das Befinden von R.

war nur wenig gestört. Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung erwiesen sich als erhöht.

Vor Versuch 25 waren die äusseren Bedingungen genau die gleichen, dieselbe Dosis Chinin, in derselben Vertheilung, zur gleichen Zeit genommen wie in Versuch 24. Auch wurde der Versuch wiederum um 12 Uhr angestellt. Der Gaswechsel war gegenüber dem Normalversuche etwa in der gleichen Weise erhöht, wie in Versuch 24. Die Resultate der beiden Versuche an R. stimmen auffallend gut überein; ich möchte dies darauf schieben, dass R. auf das Chinin nicht so stark reagierte wie K. und G. Die ungleichen Resultate an K. und G. an verschiedenen Tagen konnten damit zusammen hängen, dass die beiden Versuchspersonen an verschiedenen Tagen verschieden auf die toxischen Einflüsse des Chinins reagierten.

Bemerkenswerth ist noch die deutliche Steigerung der Athemgrösse in allen unter Chinineinfluss angestellten Respirationsversuchen.

Zahlen für Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung auf 1 kg und 1 Minute berechnet.

R.

Ohne Chinin		Mit Chinin	
Sauerstoff-verbrauch	Kohlensäure-ausscheidung	Sauerstoff-verbrauch	Kohlensäure-ausscheidung
3,6	2,9	4,1	3,3
3,7	3,0	4,0	3,2
3,8	3,0		

Ueber die Wirkung des Chinins auf den Gaswechsel des Menschen liegen bereits Versuche vor. Sie sind nicht derart, dass sie uns unsere Beobachtungen hätten ersparen können, aber mit den unserigen zusammen geben sie doch ein deutliches Bild von Art und Stärke der Chininwirkung.

Speck theilt einen Versuch mit [1]), den er an sich selbst anstellte. Er nahm eines Morgens 4 h. 30 m., 5 h. und 5 h. 20 m. je 10 Gran Chininum sulfuricum, also im ganzen 30 Gran oder ca. 2 g; 6 h. 15 m. wurde der Gaswechsel untersucht, als schon starke Intoxicationserscheinungen bestanden, welche den ganzen Tag anhielten. Die Athemgrösse war gegenüber seinen Normalversuchen um 12 Proc. gesteigert. Die Analyse der Exspirationsluft nach Chiningebrauch verglichen mit den Analysen der Normalversuche ergab: Sauerstoffverbrauch nach Chinin unverändert, Kohlensäureausscheidung in geringem Maasse gesteigert. Diese geringe Steigerung der Kohlensäureausscheidung ist aus der Erhöhung des Athemvolumens erklärlich. Speck kommt zu dem Schluss, dass bei der erheblichen Wirkung, die das

1) Speck, Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1876. S. 289 und Physiologie des menschlichen Athmens. Leipzig 1892. S. 40.



Mittel auf sein Gesammtbefinden ausgeübt hätte, die Wirkung auf den Gaswechsel als solchen nur sehr geringfügig sei.

Buss, welcher nach Liebermeister's Methode[1]) über den Einfluss des Chinins auf die Kohlensäureausscheidung des Fiebernden arbeitete, stellte auch einen Versuch am gesunden Menschen an[2]). Nach 1 g Chininum sulfuricum liess sich eine kleine Verminderung der Kohlensäureausscheidung nachweisen. Ueber die Versuchsanordnung, sowie über die Dauer des Versuches finden sich keine näheren Angaben.

Zuntz hat an einem gesunden Japaner (Irisawa) mit seinem Verfahren 17 Respirationsversuche unter normalen Verhältnissen und 13 bei derselben Lebensweise unter Einwirkung von Chinin angestellt.[4]) Zuntz selbst sagt, dass die einzelnen Versuche nicht gut übereinstimmen, er erklärt dies damit, dass Irisawa besonders unruhig und erregbar war. Auftretende Geräusche, sowie die Bewegungen des die Versuche anstellenden Beobachters beeinflussten die Regelmässigkeit in der Grösse, sowie in der Frequenz der Athemzüge sichtlich. Ausserdem kamen dadurch Unregelmässigkeiten zustande, dass Irisawa öfters einschlief. Das Mittel des Sauerstoffverbrauchs ohne Chinin betrug 184,4 ccm in der Minute, das Mittel des Sauerstoffverbrauchs der unter Chininwirkung ausgeführten Versuche betrug 186,0 ccm in der Minute. Es war also eine Einwirkung des Chinins auf den Sauerstoffverbrauch nicht zu constatiren. Für die Kohlensäureausscheidung, die durch die unregelmässige Athemmechanik ein wenig gestört war, galt dasselbe. Aus den Versuchen an Irisawa ging aber deutlich hervor, dass die Athemgrösse unter dem Einfluss von Chinin ansteigt.

Aus diesen von verschiedener Seite angestellten Versuchen mit Chinin geht hervor, dass das Gift in mittleren Gaben auf den Gaswechsel des gesunden Organismus fast ohne jeden Einfluss ist. Auch in den von mir angestellten Versuchen wurde keine wesentliche Veränderung des Gaswechsels beobachtet. Zwar sind die Zahlen für Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung zuweilen in geringem Maasse erhöht, doch dürfte sich dieser Umstand aus der zumeist etwas gesteigerten Athemgrösse, der erhöhten Athemmuskelthätigkeit und den Intoxicationserscheinungen, Uebelsein, Ohren-

---

2) Beschreibung derselben bei Liebermeister Archiv f. klinische Medicin. Bd. VII, S. 75.

3) Buss, Ueber Wesen und Behandlung des Fiebers. Stuttgart 1878. S. 76.

4) v. Noorden und Zuntz, Du Bois Archiv. 1894. S. 203.



sausen, Augenflimmern und Kältegefühl hinreichend erklären. Die vorliegenden Versuche erweisen also mit voller Sicherheit, dass Chinin in Dosen, welche bei vielen Fiebernden die Temperatur herabzusetzen vermögen, auf Eigenwärme und Oxydation des gesunden Menschen entweder ohne Einfluss ist oder die Wärmeproduction offenbar wegen der die Intoxication des Nervensystems begleitenden Muskelbewegungen in geringem Maasse steigert.

Auch vom Antipyrin könnte einer, der auf kleine Ausschläge keinen Werth legen möchte, sagen, dass es in mittleren Gaben Temperatur und Gaswechsel des gesunden Menschen unverändert lässt. Wir möchten dem nicht beistimmen, sondern vielmehr aus unsern Versuchen auf eine allerdings äusserst geringe Herabsetzung der Wärmeproduction schliessen. Das ergiebt sich doch für jede einzelne Versuchsperson und für alle in etwa gleichem Grade. Merkwürdigerweise ist die Herabsetzung des Gaswechsels nach Antipyrin etwa ebenso gross wie die Steigerung der Oxydationen nach Chinin. Gerade dass nach Darreichung von Antipyrin bei allen Versuchspersonen der Gaswechsel in gleichem Sinne und etwa gleich stark beeinflusst wird, scheint mir für die Sicherheit und Verwendbarkeit der Versuchsergebnisse im genannten Sinne zu sprechen.

Eine Einschränkung der Zersetzung am gesunden Menschen nach Darreichung von Antipyrin erweist auch die Beobachtung des Umsatzes der stickstoffhaltigen Körper. Wie Pflüger sehr richtig hervorgehoben hat, ist ja die Grösse der Stickstoffausscheidung im Harn in keiner Weise als ein Maassstab für die innerhalb des Organismus stattfindenden Oxydationen anzusehen, weil die bei der Bildung des Harnstoffs frei werdende Wärmemenge nur eine sehr unbedeutende ist. Indessen erscheint es für unsere Frage doch von grossem Interesse, dass das Antipyrin die Zersetzung der stickstoffhaltigen wie der stickstofffreien Substanzen des thierischen Organismus in gleichem Sinne beeinflusst.

Schmiedeberg bespricht in seiner Arzneimittellehre die beobachteten Wirkungen unserer Arzneimittel auf den Eiweissumsatz ausführlich; wir nennen nur einzelne Beispiele, um die Parallele mit dem Verhalten des Gaswechsels hervorzuheben. Umbach[1]) theilt an sich selbst angestellte Versuche mit Antipyrin mit. Er brachte sich selbst in Stickstoffgleichgewicht, nahm in 2 Tagen 8 g Antipyrin und fand darnach den Gesammtstickstoff im Harn wesentlich vermindert. Ebenso fand Engel[2]) unter F. Müller's Leitung

1) Umbach, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXI. S. 161.
2) Engel, Mitteil. aus der medicin. Klinik in Würzburg. 1886.

nach Antipyrin den Eiweisszerfall des gesunden Menschen vermindert.

Auch der Einfluss des Chinins auf den Eiweissumsatz ist vielfach untersucht worden.[1]) Nach einer anfänglichen Steigerung kommt es zu einer Abnahme der stickstoffhaltigen Endproducte des Stoffwechsels im Harn und bei grösseren Gaben von Chinin ist die Verminderung durchaus die Regel, wie dies noch neuerdings v. Noorden und Zuntz in einer vortrefflichen Untersuchungsreihe darlegten.[2])

Bei der Chininvergiftung besteht also eine Differenz zwischen dem Verlauf der Oxydationen und dem des Stickstoffumsatzes. Dieselbe dürfte indessen nur eine scheinbare sein, denn wie wir schon erwähnten, ist die Steigerung der Sauerstoffaufnahme nach den von uns verabreichten Chiningaben lediglich auf die im Gefolge der Intoxication eintretenden Erregungszustände seitens des Nervensystems zurückzuführen. Auf den Umsatz der stickstoffhaltigen Körper haben dieselben keinen Einfluss, und auch die Oxydationen würden sich wohl anders gestalten, wenn die Gaben Chinin für den gesunden Menschen so gross gewählt werden, dass die Erregungserscheinungen von seiten des Nervensystems gegenüber den deprimirenden Wirkungen des Alkaloids auf Nervensystem und Organzellen selbst zurücktreten, oder wenn an kranken Menschen wegen grösserer Empfindlichkeit der Parenchymzellen diese auch von den kleineren Gaben so stark beeinflusst werden, dass die Erregung des Nervensystems dem gegenüber nicht zur Geltung zu kommen vermag.

Hätten wir Gaben von 3—4 g Chininum muriaticum verabreicht, was wir uns nicht zu thun wagten, so würden wohl auch die Oxydationen gesunken sein, wenigstens gestatten die Erfahrungen an Thieren, sowie an kranken Menschen diesen Schluss. Letztere werden später dargelegt werden.

---

1) vergl. Schmiedeberg, Grundriss d. Arzneimittellehre. 3. Aufl. 1895.
2) v. Noorden und Zuntz, Du Bois Archiv. 1894. S. 203.



Aus der medicinischen Poliklinik und dem physiologischen Institut in Jena.

2. Ueber die Einwirkung einiger antipyretischer Mittel auf den Wärmehaushalt gesunder und kranker Thiere.

Von

Dr. Stühlinger.

Die von Rubner ausgebildete Methode der Calorimetrie setzt uns in den Stand, am Thiere die Wärmeabgabe und Wärmeproduction, sowie deren Schwankungen für längere und kurze Zeiträume mit Sicherheit festzustellen; sie verschafft uns ferner einen genauen Einblick in die einzelnen Componenten der Wärmeabgabe und deren procentarische Betheiligung am Gesammtresultat. Am Menschen ist ein directes irgendwie genaueres Urtheil über die Grösse seiner Wärmeabgabe und besonders über deren einzelne Wege: Leitung und Strahlung auf der einen, Wasserverdampfung auf der anderen Seite, noch nicht zu gewinnen; die hierfür nothwendigen finanziellen und technischen Hülfsquellen würden das, was uns wenigstens zur Verfügung steht, um das Vielfache übertreffen.

Aus diesem Grunde können wir den Thierversuch vorerst noch keinesfalls entbehren, falls gewisse Störungen des Wärmehaushalts vom Warmblüter aufgehellt werden sollen. Auch dann nicht, wenn wir schliesslich die Verhältnisse am Menschen kennen lernen wollen. Natürlich wird niemand daran denken, Versuchsresultate, welche am behaarten, nicht bekleideten und nicht schwitzenden Thier gewonnen werden, etwa direct zu verwenden, um bestimmte Erscheinungen am Menschen sicher zu beurtheilen. Wer sich aber die Lebensvorgänge höchst verwickelt vorstellt, muss jede Möglichkeit, irgendwelchen Einblick in deren Princip zu erhalten, benutzen. Zum mindesten wird der Thierversuch uns eine spätere — allerdings unerlässliche Beobachtung am Menschen erleichtern. Das ist schon etwas, denn auf beschwerlichen und weiten Wegen muss der wandeln, dem ein genialer Blick versagt ist.

Methodisches.

Ich benutzte das Rubner'sche Calorimeter, welches von Krehl und Matthes beschrieben ist[1]).

Kaninchen und Meerschweinchen dienten zu unseren Versuchen. Für sie passt unser Calorimeter. Zudem lagen über diese Thierarten genügende Erfahrungen vor, sowohl was den normalen Wärmehaushalt als auch was die Erzeugung von krankhaften Zuständen anlangt.

Diese beiden Thierspecies neben einander zu benutzen, war auf jeden Fall interessant, denn wir kennen in ihrem Verhalten doch so manche Verschiedenheiten. Kaninchen ändern schon auf geringfügige Eingriffe hin vorübergehend ihre Wärmeabgabe und Wärmeproduction; besonders die Wasserverdampfung wird sehr leicht beeinflusst. Meerschweinchen sind in diesen Beziehungen viel träger. Sie ihrerseits bekommen leicht den als Collaps bezeichneten Zustand (Einschränkung des gesammten Stoffwechsels mit Sinken der Temperatur und des Kreislaufs), während bei Kaninchen zweifellos eine viel grössere Neigung zur Steigerung der Körperwärme vorhanden ist.

Im wesentlichen studirten wir die Wirkung von Antipyrin und Chinin, weil das die wichtigsten Stoffe sind und, falls überhaupt verschiedene Antipyretica in principiell verschiedener Weise wirken, diese beiden Substanzen dann die Hauptrepräsentanten der beiden Gruppen bilden würden. Einige Beobachtungen über Kairin und Salicylsäure werden nebenbei erwähnt werden.

Die von uns benutzten Thiere wurden im Hungerzustande untersucht; es ist bekannt und zudem auch von uns durch vielfache Beobachtungen bestätigt, dass dabei Wärmeabgabe und Wärmebildung Stunde für Stunde vollkommen gleichmässig verlaufen. Findet man Unregelmässigkeiten, so liegt das entweder an ungünstigen Beobachtungsverhältnissen: da bei dem von uns benutzten Modell des Rubner'schen Calorimeters die Aussentemperatur bis auf Zehntelgrade unverändert gehalten wurde, kamen für uns nur Barometerschwankungen in Betracht. Jeder, der Erfahrung in calorimetrischen Beobachtungen hat, weiss, wie lästig erhebliche, besonders durch unregelmässiges Schwanken des Barometers bedingte Correcturen die Genauigkeit der Beobachtungen beeinflussen.

Oder der Zustand des Thieres selbst gestaltet Zersetzungen und Abgabe von Wärme unregelmässig. Durch Nebelthau wissen wir, dass es im Fieber oft so ist. Wir möchten diese Angabe dahin erweitern, dass überhaupt bei kranken Individuen (Thieren und Menschen) Unregelmässigkeit dieser Vorgänge die Regel bildet. Darauf soll nicht hier, sondern anderen Orts eingegangen werden. Für uns ist nur bedeutungsvoll, dass Schwankungen der Wärmeabgabe den Vergleich, sowie die Beurtheilung eines Eingriffs erschweren können. Wir haben uns da vor Irrthümern mit voller Sicherheit geschützt. Die Wärmeabgabe ist für Stunden einzeln ausgerechnet, dadurch wurde ein Urtheil darüber gewonnen, was als Werth für die Höhe des Stoffwechsels vor dem Eingriff anzusehen ist. Dass bei Herausnahme und Messen der Thiere, sowie Injection des Anti-

1) Krehl und Matthes, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVIII. S. 305.

pyreticums durch schnelles Arbeiten und temporäres Einlegen anderer Thiere ein störender Einfluss dieser Verrichtungen auf die Beobachtung vermieden wurde, braucht nicht erst versichert zu werden. Nur grösste Sorgfalt und Aufmerksamkeit vermag da mit Sicherheit vor Irrthümern zu schützen.

Den krankhaften Zustand erzeugten wir bei Meerschweinchen durch Infection mit Bacillus pyocyaneus, welchen Soetbeer aus dem Geschwür eines Python gezüchtet hatte, oder mit Vibrio Metschnikoff. Kaninchen inficirten wir mit dem Fränkel'schen Bacillus, oder sie erhielten 5 bis 10 ccm einer 24stündigen und durch Kochen sterilisirten Pyocyaneusbouillon. Temperaturschwankungen im Mastdarm bei Kaninchen in 6,5, bei Meerschweinchen in 5 cm Tiefe unterrichteten uns über den Erfolg unserer Infectionen und Injectionen.

Die Wärmeabgabe durch Leitung, Strahlung und Wasserverdampfung wurde direct beobachtet; die Wärmeproduction aus ihr, sowie der Temperaturveränderung des Thierkörpers und dessen specifischer Wärme berechnet.

Um einen etwaigen Einfluss der Aussentemperatur auf die Wirkungsweise unserer Substanzen kennen zu lernen, stellten wir die Temperatur des Wasserbades theils auf 27°, theils auf 20—22°, theils auf 15° ein.

Alle Zahlen wurden auf 3 Stellen ausgerechnet und nur in den Tabellen grösserer Uebersichtlichkeit wegen auf 1 Stelle abgekürzt.

Die Gottlieb'schen Zahlen sind in unsere Tabellen eingefügt und mit G bezeichnet.

I. Beobachtungen über Antipyrin.

Ueber die Einwirkung des Antipyrins auf Stoffwechsel und Wärmehaushalt der Thiere liegen zahlreiche Mittheilungen vor. Aber nur bei manchen von ihnen ist die angewandte Untersuchungsmethode zur Beantwortung der gestellten Fragen geeignet, bei anderen würde sie es sein, wenn sie berechtigte Anforderungen an Genauigkeit erfüllte. Wir lassen alle Abhandlungen, welche an einem der genannten Mängel leiden, von unserer Besprechung aus und beziehen uns im Folgenden nur auf die methodisch guten Arbeiten über Gaswechsel, Wärmebildung und Wärmeabgabe. Auf den Eiweissumsatz werden wir aus den von Liepelt erwähnten Gründen nur ganz beiläufig eingehen.

Wie sich derselbe an normalen Thieren nach Darreichung von Antipyrin und anderen Stoffe der Antipyringruppe gestaltet, ist durch mehrere methodisch vortreffliche Untersuchungen [1]) klargelegt. Wir möchten uns dem zusammenfassenden Urtheil von Schmiedeberg

1) Vergl. Kumagava, Virchow's Archiv Bd. XCIII. S. 188 und Bd. CXIII. S. 134.



durchaus anschliessen, dass sowohl Steigerung wie Verminderung der Stickstoffausscheidung im Harn beobachtet wird, und dass jene den Anfang, diese den weiteren Verlauf der Vergiftung charakterisirt. Das Urtheil kann nur ein approximatives sein, weil bei der Methode die Stickstoffausscheidung während 24stündiger Perioden zu untersuchend kürzer dauernde Variationen durch nachfolgende Veränderungen so ausgeglichen werden können, dass sie der Beobachtung entgehen.

Ueber Wärmeabgabe und Wärmebildung habe ich ausser den früheren Untersuchungen, welche Gottlieb mittheilt[1]), noch eine Beobachtungsreihe von Evans[2]) gefunden. Dieser Forscher sah mit d'Arsonval's Methode an normalen Kaninchen einen wechselnden Einfluss von Antifebrin auf die Temperatur, sowie theils Steigerung, theils Herabsetzung von Wärmeabgabe und Wärmebildung. Richter stellte[3]) unter Filehne's Leitung einige wenige Versuche über den Wärmehaushalt normaler und fiebernder Thiere nach Darreichung von Kairin mittels des sehr unvollkommenen Calorimeters von Richet an. Am gesunden Thier steigt danach anfangs die Wärmeabgabe, um später sogar unter die Norm herabzugehen; am fiebernden wird zuerst sehr viel Wärme abgegeben, „sobald der Organismus aber abgekühlt ist, nimmt die vermehrte Wärmeabgabe wieder ab, ja wird sogar geringer als in der Norm".

Calorimetrische Versuche wurden ferner von Gottlieb ausgeführt. Er benutzte das erste Modell des Rubner'schen Calorimeters, an welchem das die so wichtige Gleichmässigkeit der Aussentemperatur garantirende Wasserbad noch nicht angebracht war. Da bei diesen Versuchen die durch Wasserverdampfung gebundenen Wärmemengen unberücksichtigt blieben, so erschienen uns doch weitere Beobachtungen nothwendig, zudem war eine grössere Variation derselben erwünscht.

Das Antipyrin wurde in der Regel subcutan in 3—10 ccm Wasser gegeben. Kaninchen verabreichten wir 0,5, nur einzelne Male 1 g. Durch die schönen Beobachtungen von Gottlieb waren diese Dosen als die geeigneten ermittelt worden; Meerschweinchen erhielten 0,08 bis 0,25 g. Irgend welchen Einfluss auf Bewegungen, Gebahren und Athmung der Thiere konnten wir nicht sehen.

---

1) Gottlieb, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVIII. S. 170.
2) Evans, The Therapeutic Gazette. Vol. XI. S. 237 1887.
3) Richter, Virchow's Archiv Bd. CXXIII. S. 118.

Tabelle 1: Wirkung des Antipyrins auf gesunde Kaninchen.

Versuchs-Nr.	Thier	Wasserbad (Umgebungs-temperatur)	Gift	Temperatur des Thieres		Wärmeabgabe des Thieres			Wärmebildung des Thieres			Wärmeabgabe in Proc. der gesammten Wärmeabgabe	
				normal	vergiftet	normal	vergiftet	Verhältniss	normal	vergiftet	Verhältniss		
48	K. IV	27,0	Kairin 0,2	39,4—39,2	39,2	6,4	6,3	100:100	6,3	6,3	100:101	28	28
84	K. V	20,0	Antipyrin 0,5 per os	38,9—39,0	39,0	6,4	6,3	100:99	6,3	6,3	100:100	23	26

Bei hoher und mittlerer Aussentemperatur kann sowohl 0,5 g Antipyrin als auch 0,2 g Kairin ohne jeden wesentlichen Einfluss auf Eigentemperatur, Wärmeabgabe und Wärmebildung des Kaninchens bleiben. Tabelle 1 giebt hierfür Beispiele. Auch in der guten Abhandlung[1]) von Henrijean finden sich solche.

Tabelle 2: Wirkung des Antipyrins auf gesunde Kaninchen bei tiefer und mittlerer Umgebungstemperatur.

Versuchs-Nr.	Thier	Wasserbad (Umgebungs-temperatur)	Gift	Temperatur des Thieres		Wärmeabgabe des Thieres			Wärmebildung des Thieres			Wasserverdampfung in Proc. der Wärmeabgabe	
				normal	vergiftet	normal	vergiftet	Verhältniss	normal	vergiftet	Verhältniss	normal	vergiftet
G.4.	K.	11,8	A. 0,5	39,1	39,1—38,8	6,4	7,4	100:115	6,4	6,92	100:109	—	—
G.5.	K.	9,5	A. 0,5	38,9	38,9—38,5	6,6	7,9	100:120	6,6	7,0	100:108	—	—
G.6.	K.	11,9	A. 0,5	39,1	39,1—38,9	6,6	7,1	100:110	6,6	6,9	100:105	—	—
86	K. VI	20,6	A. 0,5	39,0	39,0—38,8	5,0	5,7	100:114	5,0	5,5	100:112	19	18
87	K. VI	20,6	A. 0,5	38,6	38,6—38,5	5,0	5,9	100:118	5,0	5,8	100:117	14	16
88	K. VII	20,6	A. 0,5	38,0—38,2	38,2	5,1	6,2	100:122	5,3	6,2	100:118	16	17

Als Regel ist die Wirkungslosigkeit sicher nicht anzusehen, sondern meistens beeinflusst bei mittlerer Aussentemparatur Antipyrin in Gaben von 0,5 g Wärmeabgabe und Wärmebildung des gesunden Kaninchens, und zwar wachsen beide an. Die Eigentemperatur des Thieres bleibt dabei entweder unverändert oder sinkt unbedeutend. Unsere Beobachtungen stehen also in vollem Einklang mit denen

1) Henrijean, Travaux du laboratoire de Léon Fredericq I. p. 277.

von Gottlieb. Die Wasserverdampfung haben wir bestimmt; wie schon Gottlieb bemerkt, zeigt sie für die von ihm und auch hier von uns innegehaltenen Bedingungen (gesunde Thiere und mittlere, bez. tiefe Aussentemperatur, bei Gottlieb 10—12°, bei uns 20,6° s. Tabelle 2) keine wesentlichen Schwankungen.

Die Veränderungen des Wärmehaushaltes waren bei uns stets innerhalb der 1. Stunde nach der Injection am grössten; innerhalb der zweiten waren sie schon etwas, oft sogar beträchtlich kleiner. Während z. B. im Versuche Nr. 86 Wärmeabgabe und Wärmebildung in der ersten Stunde von 100 auf 114 und 112 steigen, betragen sie in der zweiten nur noch 104 und 101, erreichen also schon nahezu die Norm. Unter allen Umständen hat eine Einwirkung auf den Wärmehaushalt, falls sie überhaupt eintritt, bei der von uns angewandten Applicationsweise bis zur 2. Stunde ihren Höhepunkt erreicht.

Tabelle 3: Wirkung des Antipyrins auf gesunde Kaninchen bei hoher Aussentemperatur.

Versuchs-Nr.	Thier	Wasserbad	Gift	Temperatur des Thieres		Wärmeabgabe des Thieres			Wärmebildung des Thieres			Wasserverdampfung in Proc. der ges. Wärmeabgabe	
				normal	vergiftet	normal	vergiftet	Verhältniss	normal	vergiftet	Verhältniss	normal	vergiftet
34	K. I	27,0	A. 0,5	38,5—39,1	39,1—40,2	5,1	6,0	100:117	5,2	6,8	100:130	23	32
35	K. I	27,0	A. 0,5	38,7—39,2	39,2—39,5	5,2	5,4	100:104	5,3	5,7	100:108	19	26
36	K. II	27,0	A. 0,5	39,0—39,6	39,6	5,7	6,4	100:113	5,9	6,4	100:108	19	28
36	K. II	27,0	A. 0,5	39,0—39,6	39,6	5,7	6,7	100:118	5,9	6,7	100:114	19	32
49	K. IV	23,3	A. 0,5	38,7—38,5	38,5—39,0	7,0	7,2	100:103	6,9	7,6	100:110	22	22

Sehr merkwürdig verhalten sich die Thiere falls sie bei hoher Aussentemperatur, z. B. bei 27°, beobachtet wurden (s. Tabelle 3). Nicht in allen Fällen, denn wie Versuch Nr. 48 auf S. 170 zeigt, kann auch hier 0,5 g Kairin ohne jeden Einfluss auf den Wärmehaushalt sein.

Meist jedoch vermögen schon die gesunden Thiere bei dieser Umgebungstemperatur ihre Eigenwärme nicht vollständig aufrecht zu erhalten. Als wir diese Versuche ausführten, war uns das nicht bekannt. Gottlieb[1]) giebt als Grenztemperatur für das Kaninchen 31° C. an. Andererorts mitzutheilende Erfahrungen lehrten uns, dass sie für die Mehrzahl dieser Thiere — auch wir haben Ausnahmen kennen gelernt — sicher bei 26—27° liegt.

1) Gottlieb, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVI. S. 444.

Die Differenz zwischen den Ergebnissen von Gottlieb und unseren Beobachtungen könnten entweder in den Verschiedenheiten der Thiere liegen — Gottlieb's und unsere Versuche liegen zeitlich und örtlich weit auseinander. Bei einem Stallthier, wie dem Kaninchen, dessen Eigenschaften sicher zum nicht unbeträchtlichen Theil von der Art der Züchtung abhängig sind, wäre das kaum ausgeschlossen. Oder sie liegen in der angewandten Methode. Die sicherste Gewähr dafür, dass ein Thier bei wirklich bestimmter und constanter Aussentemperatur untersucht wird, giebt der Gebrauch des Rubner'schen Calorimeters mit Wassermantel; in den gewöhnlichen Thermostaten kann sehr wohl der für Ventilationszwecke offenstehende Deckel die Temperatur der Luft, in der sich das Thier wirklich aufhält, anders gestalten als die des umgebenden Wasserbades.

Zwei gesunde Thiere, deren Temperatur allein schon durch den Aufenthalt im Calorimeter gestiegen war, erhielten in einzelnen Versuchen 0,5 g Antipyrin. Daraufhin wuchs die Körperwärme einmal sehr viel schneller und stärker als vorher, einmal (bei den gleichen Thieren) nur weniger stärker, und einmal (bei einem anderen Exemplar) blieb sie stehen. In jedem Falle wuchsen Abgabe und Production von Wärme. Stieg die Eigentemperatur der Thiere dabei an, so überwog die Wärmebildung, wurde ihre Erhöhung, wie z. B. im Versuche Nr. 36, aufgehalten, so wurde mehr Wärme abgegeben als gebildet. Richtiger gesagt: die genannten Veränderungen im Wärmehaushalt erwirkten das thatsächliche Verhalten der Eigentemperatur. Von der Ausnahme im Versuche Nr. 48 S. 170 sprachen wir schon. Als Gegenstück ist hier hinzuzufügen, dass einmal bereits bei 23,3° Aussentemperatur unter dem Einfluss von 0,5 g Antipyrin die Eigenwärme eines Kaninchens stieg, weil die Production von Wärme über ihre Abgabe anwuchs. Das ist um so merkwürdiger, als das gleiche Individuum vorher bei 27° durch 0,2 g Kairin in keiner Weise beeinflusst worden war; man beachte auch das verschiedene Verhalten von Kaninchen Nr. I in den Versuchen Nr. 34 und 35.

Zustände im Thierkörper, deren Wesen und Ursachen wir vorerst leider noch in keiner Weise übersehen, spielen also für das Verhalten sowohl gegenüber Veränderungen der Aussentemperatur als auch der Wirkung von Giften eine höchst bedeutungsvolle Rolle. Nach Gottlieb's Beobachtungen braucht 0,5 g Antipyrin bei hoher Aussenwärme die Eigentemperatur von Kaninchen nicht nothwendig zu erhöhen. Unsere Untersuchungen bestätigen das und zeigen zugleich einmal, dass unter Umständen schon 0,5 g die gleiche Wirkung äussern können, wie sonst 0,75 bis 1 g, nämlich ein beträchtliches

Anwachsen der Eigenwärme. Und ferner geschieht letzteres nicht etwa allein durch Insufficienz der Wärmeabgabe: diese ist in hohem Grade angewachsen, aber auch die Production von Wärme ist beträchtlich erhöht (s. Versuch Nr. 34 und 36), viel stärker als etwa der Steigerung der Eigentemperatur entspricht — wir werden darauf später zurückkommen müssen.

Wie selbstverständlich zeigen alle bei 27° ausgeführten Versuche eine absolut und relativ sehr beträchtliche Wasserverdampfung. Nach Darreichung von Antipyrin wächst dieselbe noch weiter an und kann dann $^1/_3$ der gesammten Wärmeabgabe ausmachen. Man sieht: auch das vergiftete Thier nimmt bezüglich der Art der Wärmeabgabe auf die äusseren Umstände sorgfältig Rücksicht. Zwar haben wir kein vollkommen klares Bild, denn die Steigerung der Wärmeproduction könnte ja ihrerseits die Abscheidung von Wasser steigern. Da nun aber bei mittlerer Aussentemperatur trotz gesteigerter Wärmebildung die Wasserverdampfung relativ kaum wächst, so werden wir doch in den hohen Wasserzahlen bei 27° den Versuch einer reichlichen Wärmeabgabe sehen, und dann ist es interessant, wie durch Antipyrinvergiftung die richtige Wahl des Wegs der Wärmeabgabe in keiner Weise beeinträchtigt wird. Die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung wächst in diesen Fällen nur ganz wenig oder sinkt sogar: Das Thier leistet schon im unvergifteten Zustand an Wärmeabgabe auf der äusseren Oberfläche sein Maximum; diese ist einer weiteren Steigerung nicht mehr fähig. Nur durch Erhöhung der Wasserverdampfung vermag sich das Thier noch zu helfen, und das versucht es auch.

Wirkung des Antipyrins auf gesunde Meerschweinchen (s. Tabelle 4 S. 174).

Auch bei gesunden Meerschweinchen können Antipyringaben, welche die Temperatur kranker Thiere mit Sicherheit herabsetzen, ohne stärkere Wirkung sein und sind es sogar recht häufig (Nr. 6, 16, 18). Auch hier steigt manchmal die Wärmeabgabe und zuweilen in der 2. Stunde nach der Vergiftung auch die Wärmeproduction (Nr. 6b, 21b). Indessen ergiebt die Betrachtung der ganzen Tabelle doch schon, dass überwiegend häufig beim Meerschweinchen Wärmeabgabe und Wärmeproduction unter die Norm sinken, und letztere thut das dann immer in höherem Grade, wenn die Eigentemperatur des Thieres abfällt. An der Wasserverdampfung machten sich erhebliche Veränderungen nicht geltend.

Wirkung des Antipyrins auf kranke Kaninchen (s. Tabelle 5 S. 175).

Tabelle 4: Wirkung des Antipyrius auf gesunde Meerschweinchen.

Versuchs-Nr.	Thier	Wasserbad	Gift	Temperatur des Thieres		Wärmeabgabe des Thieres			Wärmebildung des Thieres			Wasserverdampfung in Proc. der gesammten Wärmeabgabe		Bemerkungen
				normal	vergiftet	normal	vergiftet	Verhältniss	normal	vergiftet	Verhältniss	normal	vergiftet	
6	M. II	21,6	A. 0,15	38,4—38,5	38,5 - 38,3	2,5	2,5	100 : 99	2,5	2,5	100 : 97	10	10	1. Stunde
6b	M. II	21,6	A. 0,15	—	38,5—38,3	—	2,7	100 : 105	—	2,7	100 : 104	10	10	2. Stunde
16	M. IV	21,7	A. 0,09	36,9—37,8	37,8—38,2	2,8	2,8	100 : 99	2,9	2,9	100 : 99	8	11	
17	M. IV	21,7	A. 0,09	37,6—38,5	38,5	2,5	2,4	100 : 97	2,6	2,4	100 : 90	10	11	
18	M. V	21,7	A. 0,1	38,6	38,6	2,1	2,0	100 : 98	2,1	2,0	100 : 98	11	12	
19	M. V	21,7	A. 0,1	38,6	38,6—38,0	1,7	1,8	100 : 105	1,7	1,7	100 : 100	13	15	
21	M. VI	21,7	A. 0,15	37,9—38,3	38,3	2,6	2,3	100 : 91	2,6	2,3	100 : 91	10	12	1. Stunde
21b	M. VI	21,7	A. 0,15	—	38,3	—	2,8	100 : 108	—	2,8	100 : 108	10	12	2. Stunde
22	M. VI	21,7	A. 0,15	38,0—38,5	38,5	2,4	2,4	100 : 99	2,5	2,4	100 : 96	9	11	
43	M. VII	27,0	A. 0,1	38,7—39,3	39,3—38,2	2,7	2,6	100 : 98	2,8	2,4	100 : 86	10	14	

Tabelle 5: Wirkung des Antipyrins auf kranke Kaninchen.

Versuchs-Nr.	Thier	Wasserbad	Gift	Temperatur des Thieres		Wärmeabgabe des Thieres			Wärmebildung des Thieres			Wasserverdampfung in Proc. der gesammten Wärmeabgabe		Bemerkungen
				krank	vergiftet	krank	vergiftet	Verhältniss	krank	vergiftet	Verhältniss	krank	vergiftet	
89	K. VI	20,6	A. 0,5	40,5—40,0	40,0—39,0	6,6	7,2	100 : 110	6,2	6,5	100 : 104	17	21	Pyocyaneus
89 b	K. VI	20,6	A. 0,5	—	—	6,6	6,5	100 : 98	—	5,7	100 : 92	17	15	2. Stunde
90	K. VI	20,6	A. 0,5	40,6—39,5	39,5—38,8	5,8	5,9	100 : 102	5,0	5,2	100 : 105	17	18	Pyocyaneus
92	K. VI	20,6	A. 1,0	40,2—40,1	40,1—38,5	6,0	7,5	100 : 125	6,0	6,0	100 : 100	17	—	Pyocyaneus
91	K. VII	20,6	A. 1,0	39,0—39,4	39,4—39,2	5,5	6,6	100 : 119	5,8	6,3	100 : 108	10	13	Pyocyaneus
91 b	K. VII	20,6	A. 1,0	—	—	5,5	7,2	100 : 130	—	7,0	100 : 119	10	12	2. Stunde
37	K. II	27,0	A. 0,5	39,0—41,0	41,0—40,2	6,7	7,4	100 : 111	7,2	6,7	100 : 96	24	29	Pyocyaneus
37 b	K. II	27,0	A. 1,5	—	40,2—40,2	6,7	7,6	100 : 115	7,2	7,6	100 : 107	24	28	3. Stunde
39	K. II	27,0	A. 1,0	38,7—39,5	39,5—39,0	5,7	6,3	100 : 110	6,0	5,8	100 : 98	25	32	Pneumokokken
47	K. III	27,0	Kairin 0,2	39,1—40,8	40,8—40,1	6,7	7,6	100 : 114	6,3	6,7	100 : 93	23	31	Pyocyaneus

An kranken und fiebernden Kaninchen, welche Pyocyaneusbouillon oder Pneumokokken erhalten, und deren Temperatur im allgemeinen stärker beeinflusst wurde, als die gesunder Thiere, steigerte Antipyrin die Wärmeabgabe. Das steht in vollem Einklang mit den am Menschen mittels des Plethysmographen[1]) und durch partielle Calorimetrie[2]) gewonnenen Erfahrungen, sowie mit den Beobachtungen Gottliebs[3]) an Kaninchen mit Wärmestich.

Die Wärmeabgabe nach Antipyrin war bei kranken Thieren im allgemeinen nicht grösser als bei gesunden. Ob sie vorwiegend die Leitung und Strahlung an der Köperoberfläche oder die Wasserverdampfung betraf, richtete sich wiederum in erster Linie nach der Aussentemperatur. Bis 27° kann die Wärmeabgabe der Haut sogar sinken, während die hohen Wasserzahlen doch ein nicht unbeträchtliches Anwachsen der gesammten Wärmeabgabe zur Folge haben.

Ganz anders im Vergleich zu den gesunden Thieren als die Wärmeabgabe verhält sich aber hier die Wärmeproduction. Auch sie überschreitet nach den Angaben der Tabelle in einzelnen Fällen die Norm, doch ist hier die Beurtheilung gar nicht einfach, weil der Vergleich ja nicht mit den constanten und regelmässigen Verhältnissen gesunder Thiere, sondern mit denen kranker Individuen gezogen werden muss. Diese haben, wie erwähnt, an sich schon während des Fieberzustandes sehr leicht schwankende Zahlen. Ferner ist es da von grosser Bedeutung, ob die antipyretische Einwirkung in eine Zeit des steigenden, anhaltenden oder abfallenden Fiebers hineinfällt, denn diese 3 Perioden verhalten sich bezüglich der Intensität der Wärmeproduction recht verschieden[4]).

Eine wirklich starke Erhöhung der Wärmeproduction nach Darreichung von Antipyrin zeigt Versuch 91. Aber hier handelt es sich um ein Thier, dessen Temperatur nach Injection von Bakterienbouillon gerade im Ansteigen begriffen war. Dieses Ansteigen wird durch Antipyrin nur vorübergehend aufgehalten, dadurch dass die Reizwirkung des Giftes die Abgabe von Wärme mehr erhöht als die Production. Das Verhalten des Thieres gleicht also in dieser Fieber periode dem eines gesunden. Im Versuch 37b hört das Absinken der

1) Maragliano, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. XIV. S. 309 und Bd. XVII. S. 291.

2) C. Rosenthal; Du Bois' Archiv 1888. S. 1.

3) Gottlieb, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVIII. S. 176.

4) Vergl. Krehl und Matthes, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXIX. S. 284.

Temperatur auf, weil die Wärmeproduction wieder ansteigt, und die Erhöhung im Versuch 90 kommt daher, dass während der Zeit, mit deren Productionszahl der Vergleich ausgeführt wurde, die Temperatur an sich schon sank, und zwar viel stärker als bei der Antipyrinwirkung. Solche Perioden sinkender Temperatur weisen aber stets tiefe Werthe für die Wärmeproduction auf. Vergleicht man hier den Antipyrinwerth mit Zahlen, die während des gleichen Tags vom gleichen Thier aber bei anhaltendem Fieber gewonnen wurden, so zeigt sich dann sogar eine beträchtliche Einschränkung der Wärmeproduction nach Antipyrindarreichung. In allen übrigen Fällen wird eine Verminderung der Wärmebildung auch wirklich beobachtet, oder diese steigt wenigstens nicht. Die Incongruenz von Wärmebildung und Wärmeabgabe, vor allem aber das Abfallen der ersteren ist es, was die Temperatur herabsetzt.

Nach grösseren Gaben von Antipyrin wird, wie wir durch Henrijean wissen, bei Kaninchen mit septischem Fieber die Sauerstoffaufnahme ausnahmslos herabgesetzt.

Wirkung des Antipyrins auf kranke Meerschweinchen (s. Tabelle 6 S. 179).

Noch prägnanter sind die Beobachtungen an kranken Meerschweinchen. Da sehen wir schon die Wärmeabgabe nur in 2 Fällen normal beziehentlich eine Spur erhöht, in allen anderen herabgesetzt; die Wärmeproduction ist stets gesunken, mitunter sogar recht erheblich. Die Wasserverdampfung betheiligt sich nach der Vergiftung fast stets in etwas, aber immer nur in wenig höheren Maasse an der gesammten Wärmeabgabe als während der Norm.

II. Beobachtungen über Chinin.

Der Eiweissumsatz wird an gesunden Hunden, sowohl im Hunger wie nach Nahrungsaufnahme durch die Verabreichung grösserer Gaben von Chinin eingeschränkt[1]). Das gleiche fanden Bauer und Böck an gesunden Katzen und Hunden[2]) und beobachteten zugleich mittels des Verfahrens von Pettenkofer und Voit eine etwa entsprechende Einschränkung des Gaswechsels, so lange die Thiere ruhig blieben. Oefters zeigten diese aber Muskelbewegungen, sowie verstärkte Athmung, und dann waren die Respirationszahlen

1) Kumagawa, Virchow's Archiv Bd. XCIII. S. 188 und ebenda Bd. CXIII S. 134 (unter Salkowski's Leitung). Vgl. die mustergültige Darstellung der Verhältnisse bei Schmiedeberg Arzneimittellehre. 3. Aufl.

2) Bauer und Böck, Zeitschrift f. Biologie Bd. X.

natürlich erhöht. Am gesunden tracheotomirten Kaninchen vermisste Strassburg, welcher mit dem Zuntz-Röhrig'schen Apparat arbeitete[1]), jeden Einfluss des Chinins auf die Ausscheidung der Kohlensäure. Ebenso fand Arntz[2]) nach dem gleichen Verfahren an gesunden Kaninchen die Sauerstoffabsorption durch Chinin in keiner Weise verändert, während an Thieren, die nach Injection von Jauche fieberten, die umgesetzten Gasmengen in hohem Grade sanken, jedenfalls sehr viel mehr als dass die Verminderung der Temperatur dies allein zu erklären vermöchte.

Lewizky[3]) und Arntz[4]) suchten auch über die Wärmeabgabe fiebernder Thiere nach Chinindarreichung ein Urtheil zu gewinnen. Ich glaube aber, wir dürfen auf diese Beobachtungen merklichen Werth nicht mehr legen, weil die angewandten Methoden theils zu primitiv, theils wenig zuverlässig sind. Leider lassen sich auch die calorimetrischen Untersuchungen[5]) von Wood in ihrer Tragweite nicht hinreichend beurtheilen, denn es fehlen zu viele Angaben z. B. über die verwendete Thierart, über das Verhalten der Thiere, über ihre Temperatur und anderes.

Naunyn und Quincke beobachteten[6]) an Thieren, deren Rückenmark durchschnitten, und deren Wärmeabgabe durch Einlegen in Wärmekästen gleichmässig gestaltet war, zuweilen einen gewissen Einfluss des Chinins auf die Körpertemperatur, und schliessen daraus auf eine Einschränkung der Wärmebildung durch das Gift. Auch Binz sah ähnliche Dinge.[7])

Vortreffliche calorimetrische Beobachtungen liegen von Seiten Gottlieb's vor; wir möchten sie ergänzen aus den eben bei Erörterung der Antipyrinwirkung angeführten Gründen.

Wirkung des Chinins auf gesunde Kaninchen (s. Tabelle 7 S. 180).

Nach Darreichung von Chininum muriaticum an gesunde Kaninchen sinkt die Temperatur der Thiere bei mittleren Aussentemperaturen entweder garnicht oder nur sehr wenig. Wenn diese niedrig ist, so verändert sich die Eigenwärme in höherem Grade.

---

1) Strassburg, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. II. S. 334.
2) Arntz, Pflüger's Archiv Bd. XXXI. S. 531.
3) Lewizky, Virchow's Archiv Bd. XLVII.
4) Arntz, l. c. S. 576.
5) Wood und Reichert, Journal of physiology Vol. III. S. 221.
6) Naunyn und Quincke, Du Bois' Archiv 1869. S. 526.
7) Binz, Virchow's Archiv Bd. XLI. S. 6.

Tabelle 6: Wirkung des Antipyrins auf kranke Meerschweinchen.

Versuchs-Nr.	Thier	Wasserbad	Gift	Temperatur des Thieres		Wärmeabgabe des Thieres			Wärmebildung des Thieres			Wasserverdampfung in Proc. der gesammten Wärmeabgabe		Bemerkungen
				krank	vergiftet	krank	vergiftet	Verhältniss	krank	vergiftet	Verhältniss	krank	vergiftet	
3	M. I	21,6	A. 0,25	39,9—39,2	39,2—37,0	1,8	1,8	100 : 98	1,7	1,5	100 : 88	10	11	inficirt mit Pyocyaneus
4	M. I	21,6	A. 0,25	39,0—38,9	38,9—38,0	1,5	1,5	100 : 102	1,5	1,3	100 : 84	10	12	ebenso
7	M. II	21,6	A. 0,15	39,5—39,2	39,2—38,5	2,6	2,5	100 : 97	2,6	2,3	100 : 99	9	9	ebenso
8	M. II	21,6	A. 0,2	39,5—39,4	39,4—38,5	2,3	2,2	100 : 90	2,2	2,1	100 : 91	8	11	ebenso
8 b	M. II	21,6	A. 0,35	39,5—39,4	38,5—37,5	2,3	2,3	100 : 100	2,2	2,1	100 : 92	8	11	ebenso
9	M. II	21,6	Kairin 0,05	39,3—39,0	39,0—38,1	2,2	2,1	100 : 94	2,2	1,9	100 : 88	8	17	ebenso
13	M. III	21,6	A. 0,06	39,4—39,1	39,1—38,6	2,3	1,9	100 : 85	2,2	1,9	100 : 83	12	16	inficirt mit Pyocyaneus 2. Stunde
13 b	M. III	21,6	A. 0,06	—	—	2,3	2,1	100 : 95	2,2	2,1	100 : 92	12	14	
14	M. III	21,6	A. 0,09	39,0—38,7	38,7—38,0	2,0	1,6	100 : 80	2,0	1,5	100 : 75	13	18	inficirt mit Pyocyaneus 2. Stunde
14 b	M. III	21,6	A. 0,09	—	—	2,0	1,8	100 : 80	2,0	1,7	100 : 83	13	16	
20	M. V	21,6	A. 0,1	38,9—39,1	39,1—38,7	1,7	1,5	100 : 90	1,7	1,4	100 : 84	9	13	Peritonitis
23	M. VI	21,7	A. 0,15	38,6—38,7	38,7—37,2	2,3	2,2	100 : 97	2,3	1,9	100 : 85	10	10	inficirt mit Metschnikoff

Tabelle 7: Wirkung des Chinins auf gesunde Kaninchen.

Versuchs-Nr.	Thier	Wasserbad	Gift	Temperatur des Thieres		Wärmeabgabe des Thieres			Wärmebildung des Thieres			Wasserverdampfung in Proc. der gesammten Wärmeabgabe		Bemerkungen
				krank	vergiftet	krank	vergiftet	Verhältniss	krank	vergiftet	Verhältniss	krank	vergiftet	
G. 1	K.	13,8	Chin. mur. 0,1	38,8 – 38,9	38,9—38,6	5,3	4,8	100 : 90	5,3	4,4	100 : 82	—	—	
G. 2	K.	10,1	Ch. m. 0,2	39,3	39,2—38,7	6,9	6,5	100 : 93	6,9	5,7	100 : 82	—	—	
G. 3	K.	12,4	Ch. m. 0,1	38,8	38,8—38,6	6,7	6,5	100 : 98	6,7	6,1	100 : 92	—	—	
42	K. XI	27,0	Ch. m. 0,2	38,7	38,7	6,0	6,9	100 : 111	6,0	6,9	100 : 111	23	33	
58	K. XV	22,7	Ch. m. 0,2	39,3—39,1	39,1—38,9	7,2	7,6	100 : 106	7,1	7,3	100 : 103	21	20	
59	K. XV	23,0	Ch. m. 0,2	38,7	38,7	7,0	7,6	100 : 108	7,0	7,6	100 ; 108	18	21	
61	K. XVI	22,8	Ch. m. 0,2	39,2	39,2—38,7	6,5	7,1	100 : 110	6,5	6,7	100 : 103	15	26	
63	K. XVII	22,7	Ch. m. 0,2	38,8—39,0	39,0—38,8	6,7	7,2	100 : 107	6,8	7,0	100 : 103	18	21	
65	K. XVIII	14,8	Ch. m. 0,2	38,4—38,6	38,6—38,1	7,2	8,7	100 : 121	7,3	8,3	100 : 114	15	15	1. u. 2. Stunde
65 b	K. XVIII	14,8	Ch. m. 0,2	—	—	—	7,0	100 : 98	—	7,2	100 : 100	—	10	3. u. 4. Stunde
66	K. XVIII	14,8	Ch. m. 0,2	38,4—38,2	38,2—37,3	6,8	8,0	100 : 117	6,7	7,5	100 : 112	13	14	1. Stunde
66 b	K. XVIII	14,8	Ch. m. 0,2	—	—	—	7,3	100 : 106	—	6,8	100 : 101	—	10	2. u. 3. Stunde
64	K. XVII	22,6	Ch. m. 0,2	39,7	39,7	6,6	6,9	100 : 105	6,6	6,9	100 : 105	15	17	
85	K. XXIII	20,0	Ch. m. 0,3 per os	39,0	39,0—38,8	6,9	7,1	100 : 103	6,9	7,0	100 : 102	28	26	1. Stunde
85 b	K. XXIII	20,0	Ch. m. 0,3	—	—	—	6,6	100 : 96	—	6,6	100 : 95	—	23	2. u. 3. Stunde
85 c	K. XXIII	20,0	Ch. m. 0,3	—	38,8—38,0	—	6,3	100 : 90	—	6,2	100 : 90	—	24	4. u. 5. Stunde

In den Gottlieb'schen Versuchen fällt Abgabe und Production von Wärme; auch wir haben das in ähnlicher Weise einigemale beobachtet, wenn wir Gottlieb's Vorgang folgten, d. h. nur die durch Leitung und Strahlung an das Calorimeter abgegebenen Wärmemengen bestimmten so z. B. in Versuch 42 und 61. Wurde aber die Wasserausscheidung und die Abgabe an die Ventilationsluft hinzugerechnet, so war in unseren Fällen, in denen Chinin subcutan gegeben wurde, die gesammte Wärmeabgabe stets höher als in der Norm. Und in der Regel waren alle Componenten gewachsen: Leitung, Strahlung und Wasserverdampfung, allerdings die einzelnen oft in verschiedenem Grade und das ohne ersichtlichen Grund. Höchstens können wir anführen, dass bei der Umgebungs-Temperatur von 27° schon in der Norm, besonders aber nach Chininvergiftung die Wasserausscheidung sehr hoch war. Das sind also ähnliche Verhälnisse wie beim Antipyrin. Auch wenn dieses subcutan eingespritzt worden war, fand sich bei 27° die Wasserproduction ja sehr beträchtlich gesteigert, die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung hingegen konnte sogar herabgesetzt sein.

Rechnet man für die gesunden Kaninchen die Steigerung der Wärmeabgabe bei allen Antipyrin- und den Chininversuchen zusammen, so fällt sie zwar bei letzteren etwas kleiner aus (100:111) als nach Darreichung von Antipyrin (100:114) aber der Unterschied ist doch recht gering.

Es besteht also über die Wirkung des Chinins auf gesunde Kaninchen eine Differenz zwischen den Ergebnissen von Gottlieb und unseren Versuchen, und ich bin leider nicht im stande dieselbe mit Sicherheit aufzuklären. Nur an zwei Dinge wäre zu denken. Im Versuch Nr. 85 war bei mittlerer äusserer Temperatur (20°) einem kräftigen Kaninchen 0,3 Chininum muriaticum mit der Schlundsonde verabreicht worden. Darauf finden wir in der 1. Stunde eine geringste Erhöhung der Wärmeabgabe und dann ein allmähliches Absinken 4 Stunden lang. Hier erfolgte die Resorption des Alkaloids und die Beeinflussung des Nervensystems jedenfalls sehr viel langsamer und sanfter als nach subcutaner Darreichung. So sind die Bedingungen seiner Wirkung auch beim Menschen, und man könnte sich denken, dass infolge dessen gewisse Reizerscheinungen ausbleiben. Ferner bestehen, wie schon unsere Versuche ergeben, und womit eine Uebersicht über die Litteratur vollkommen übereinstimmt, sicher in dem Verhalten gegen das Gift nicht unbeträchtliche individuelle Verschiedenheiten, da ist es immerhin nicht ganz ausge-

schlossen, dass bei der relativ kleinen Zahl von Marburger und Jenaer Versuchen der Zufall eine sonderbare Rolle spielte.

Keinesfalls liegt der Unterschied zwischen den Ergebnissen des letztgenannten Versuchs und denen der meisten anderen in der verschiedenen Länge der Beobachtungszeit; sondern nach subcutaner Darreichung kommt eine Wirkung schneller zustande und klingt schnell wieder ab, wie wir mit Sicherheit feststellen konnten (vergl. auch Gottlieb's Versuche). Und ferner handelt es sich bei der Chininwirkung nach subcutaner Einverleibung keinesfalls um einen vom subcutanen Gewebe aus erfolgenden Reiz. Ich will nicht davon sprechen, dass die Schlundsondenfütterung, auch wenn sie schnell und geschickt ausgeführt wird, für das Thier einen sehr viel heftigeren Reiz darstellt, sondern erwähnen, dass Herr Prof. Krehl durch eine reichliche Erfahrung darüber unterrichtet ist, wie heftige Reize (z. B. nach Injection von Argentum nitricum u. a. Dingen oder nach schweren Verletzungen) sich ganz anders äussern. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der Chinin-, ebenso wie bei der Antipyrinwirkung um einen längere Zeit währenden gleichmässigen Zustand.

Tabelle 8: Wirkung des Chinins auf kranke Kaninchen.

Versuchs-Nr.	Thier	Wasserbad	Gift	Temperatur des Thieres		Wärmeabgabe des Thieres			Wärmebildung des Thieres			Wasserverdampfung in Proc. der gesammten Wärmeabgabe		Bemerkungen
				krank	vergiftet	krank	vergiftet	Verhältniss	krank	vergiftet	Verhältniss	krank	vergiftet	
41	K. X	27,0	Ch. m. 0,2	39,3—40,4	40,4—40,0	5,5	6,0	100:109	5,9	5,5	100:93	21	31	Pyocyan.
60	K. XV	23,0	Ch. m. 0,2	39,0—40,5	40,5	7,2	8,4	100:118	8,0	8,4	100:105	22	23	Pyocyan.
60b	K. XV	23,0	Ch. m. 0,4	—	40,5—40,7	—	9,0	100:127	—	9,3	100:117	—	27,0	3. u. 4. St.
62	K.XVI	22,7	Ch. m. 0,2	40,0—40,7	40,7—39,7	6,8	7,2	100:106	7,1	6,2	100:87	22	22	Pyocyan.
62b	K.XVI	22,7	Ch. m. 0,4	—	39,7	—	7,4	100:108	—	7,4	100:104	—	22	3. Stunde

An fiebernden Kaninchen habe ich nur wenige Versuche gemacht, weil mir diese im Verein mit den früheren Erfahrungen zu einem Urtheil zu genügen schienen. Wenn überhaupt die Temperatur durch das Alkaloid herabgesetzt wird, so geschieht das wie beim Antipyrin dadurch, dass mehr Wärme abgegeben und weniger producirt wird; die Abgabe steigt nur wenig, die Einschränkung der

Production ist die Hauptsache. Wiederum bei der Aussentemperatur von 27° die starke Erhöhung der Wasserausscheidung unter Verminderung der Werthe für Leitung und Strahlung, bei mittlerer Temperatur ein geringes Anwachsen der Wärmeabgabe durch Leitung, Strahlung und Wasserverdampfung.

Ist das Chinin wirkungslos auf die Temperatur, d. h. bleibt diese entweder nur stehen oder wächst sogar noch an — ein Vorkommniss, welches bei manchen Infectionskrankheiten des Menschen besonders im Anfang öfters beobachtet wird — so sind Wärmeabgabe und Wärmeproduction bei Chinindarreichung gesteigert. Richtiger muss man wieder sagen: weil die Wärmeproduction anwächst — und wenn diese erhöht wird, so steigt stets auch die Abgabe — zeigt sich der genannte paradoxe Einfluss auf die Körpertemperatur. Ich muss darauf später nochmals eingehen.

Tabelle 9: Wirkung des Chinins auf Meerschweinchen.

Versuchs-Nr.	Thier	Wasserbad	Gift	Temperatur des Thieres		Wärmeabgabe des Thieres			Wärmebildung des Thieres			Wasserverdampfung in Proc. der gesammten Wärmeabgabe		Bemerkungen
				krank	vergiftet	krank	vergiftet	Verhältniss	krank	vergiftet	Verhältniss	krank	vergiftet	
44	M. VII	27,0	Ch. m 0,1	38,4—38,9	38,9—38,1	2,6	2,9	100:109	2,7	2,7	100:99	20	32	Thier normal etwas nass
45	M. VIII	27,0	Ch. m. 0,1	39,6—39,1	39,4—37,8	3,0	2,7	100:89	3,0	2,3	100:79	17	15	Thier normal
10	M II	21,7	Ch. bisulf. 0,08	39,2—39,0	39,0—36,4	2,3	2,5	100:108	2,3	2,0	100:87	9	13	Mit Pyocy. infic.
11	M II	21,7	Ch. bis 0,04	8,5	38,5—38,1	2,2	2,0	100:92	2,2	2,0	100:89	10	12	

An den Meerschweinchen haben wir absichtlich wenige Chininversuche ausgeführt, weil uns eine grössere Anzahl unnöthig erschien. In Nr. 44 war das Thier bei der Injection etwas nass geworden, und die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung ist gesunken, die Wasserzahlen sind aus dem genannten Grunde so auffallend hoch. Bei der Wasserverdampfung auf der Körperoberfläche kühlt sich diese ab. Dabei wird die chemische Wärmeregulation in Thätigkeit gesetzt und daher rührt wohl auch die trotz sinkender Temperatur normale Zahl für die Wärmeproduction. Nr. 45 giebt dann die, wenn ich so sagen darf, „normalen" Verhältnisse: hier sinkt nach der Darreichung von Chinin die Wärmeabgabe durch Leitung, Strahlung und Wasserverdampfung. Bei den inficirten Thieren fällt

die Temperatur, weil die Wärmeproduction beträchtlich eingeschränkt wird. Die Wärmeabgabe selbst war in einem Falle gesteigert, im anderen ebenfalls vermindert. Die Wasserzahlen weisen wiederum nur geringe Schwankungen auf, das zeigt am besten, dass die hohen Wasserwerthe bei den Kaninchen mit besonderen Eigenschaften dieser Thiere zusammenhängen.

III. Versuche mit salicylsaurem Natron.

Tabelle 10: Wirkung des salicylsauren Natrons auf Meerschweinchen.

Versuchs-Nr.	Thier	Wasserbad	Gift	Temperatur des Thieres		Wärmeabgabe des Thieres			Wärmebildung des Thieres			Wasserverdampfung in Proc. der gesammten Wärmeabgabe		Bemerkungen
				krank	vergiftet	krank	vergiftet	Verhältniss	krank	vergiftet	Verhältniss	krank	vergiftet	
53	M. IX	23,0	Natr.sal. 0,1	37,9	37,9—38,2	2,5	2,7	100:106	2,5	2,7	100:109	10	16	
54	M. X	23,0	Natr.sal. 0,1	37,0—38,4	38,4—37,7	3,5	3,6	100:102	3,7	3,5	100:96	10	12	
55	M. XI	23,0	Natr.sal. 0,125	37,9—38,3	38,3—38,4	2,7	2,9	100:106	2,8	2,9	100:102	16	14	
55b	M. XI	23,0	Natr.sal. 0,225	37,9—38,3	38,4—41,4	2,7	4,4	100:159	2,8	5,2	100:182	16	23	
56	M. X	23,0	Natr.sal. 0,2	37,4—38,3	38,3	2,6	2,9	100:114	2,7	2,9	100:110	11	11	
57	M. XI	23,0	Natr.sal. 0,2	36,7—37,0	37,0—37,7	2,5	2,7	100:106	2,6	2,8	100:110	15	16	

Die Wirkung der Salicylsäure auf das Meerschweinchen ist der des Antipyrins auf das Kaninchen zu vergleichen. Wir haben nur gesunde Thiere untersucht. Bei diesen führte das Mittel immer zu einer Steigerung der Wärmeabgabe und meist auch zum Anwachsen der Wärmeproduction. Nur einmal, als die Temperatur des Thieres merklich sank, ging diese unter die Norm herunter, das steht in voller Uebereinstimmung mit allen früher angeführten Beobachtungen. Das alles ist genau so bei Kaninchen nach Antipyrin, während dieser Stoff bei Meerschweinchen ja in der grossen Mehrzahl der Fälle den Stoffumsatz von vornherein herabsetzt.

Wenn wir uns nun erinnern, dass nach anderen pharmakologischen Erfahrungen Antipyrin und Salicylsäure in vielfacher Beziehung zusammengehören, dass beim Menschen verschiedene Personen sehr verschieden empfänglich für und empfindlich gegen die einzelnen Stoffe dieser Gruppe sind, so werden wir durch diese Be-

obachtungen über die Wirkung der Salicylsäure auf das Meerschweinchen in der jetzt zu erörternden Auffassung von der einheitlichen Wirkungsweise dieser antipyretischen Mittel bestärkt werden.

IV. Zusammenfassung und Versuch einer Erklärung.

Die Ergebnisse der Untersuchung lösen das Problem von der Wirkungsweise dieser Substanzen auf den Wärmehaushalt nicht; sie umschreiben es zwar schärfer, aber sie rücken es auch andererseits in weitere und, wie ich fürchte, für längere Zeit noch unerreichbare Ferne.

Jedenfalls gestatten die von uns unter so verschiedenen Bedingungen angestellten Beobachtungen, soviel ich sehe, eine Vereinigung unter einheitlichen Gesichtspunkten. Wenigstens thun sie das — trotz aller scheinbaren Verschiedenheit —, wenn gewisse Annahmen gemacht werden. Und zu diesen sind wir nicht nur berechtigt, sondern sogar gezwungen.

Die beiden von uns benutzten Thierspecies, Kaninchen und Meerschweinchen, verhalten sich gegenüber den antipyretischen Mitteln, speciell dem Chinin und Antipyrin, nicht gleich: bei Meerschweinchen sinkt die Temperatur wie im allgemeinen, so auch unter der Einwirkung dieser Substanzen sehr viel leichter als bei Kaninchen; letztere wiederum sind wesentlich erregbarer. Namentlich ihre Athmung kann viel leichter beeinflusst werden und ebenso die Grösse ihrer Wasserverdunstung. Eine Erklärung dieser merkwürdigen Verschiedenheiten vermögen wir nicht zu geben. Wer Uebung und Erfahrung im Experimentiren mit diesen beiden Thierarten hat, wird bei den mannigfachsten Anlässen die genannten Thatsachen bestätigt finden.

Dies nicht gleiche Verhalten schon von Thierspecies, welche sich sonst in ihrer ganzen Ernährungsweise uud Lebenshaltung so nahe stehen, giebt zu denken. Es zeigt, dass der Thierversuch vielfach nur im stande ist, bestimmte Gesichtspunkte zur Aufklärung von Vorgängen am menschlichen Organismus herbeizuschaffen, dass dagegen die directe Verwendung seiner Ergebnisse für den genannten Zweck zu höchst falschen Folgerungen eventuell führen würde.

Wie sich bald zeigen wird, ist das verschiedene Verhalten der beiden Thierspecies nicht etwa ein vollkommen gegensätzliches. Ehe wir darauf eingehen, muss an etwas weiteres, schon früher erwähntes erinnert werden: auch die verschiedenen Individuen einer Thierart reagiren nicht gleichmässig auf Chinin und Antipyrin. Am Menschen ist der Arzt ein individuell wechselndes Verhalten,

wie in so vielen Dingen, so auch gegenüber Arzneistoffen vollkommen gewöhnt. Am Thier, bei dem wegen Mangel an Uebung schon bei der äusseren Betrachtung individuelle Verschiedenheiten nicht oder nur schwer wahrgenommen werden, pflegen wir leicht zu glauben, dass solche kaum existiren. Unsere Versuche zeigen sie in hohem Grade.

Zwischen der Wirkungsweise des Chinins und der des Antipyrins haben wir bei der von uns benutzten Versuchsanordnung sichere Unterschiede nicht aufzufinden vermocht. Damit ist nicht gesagt, dass keine da sind. Im Gegentheil sowohl allerlei ältere Erfahrungen als auch ganz besonders die schönen Beobachtungen von Gottlieb [1]) sprechen durchaus für die Existenz solcher. Wir kommen auf diese Frage nochmals zurück.

Dem fiebernden Menschen verabreichen wir Chinin und Antipyrin, wenn der Wunsch besteht, seine Körpertemperatur herabzusetzen. Wie bekannt, erreicht man das nicht immer, und am gesunden Menschen fehlt die Verminderung der Eigenwärme auch nach grossen Dosen der antipyretischen Stoffe in der Regel ganz oder fast ganz. Auch bei unseren gesunden Thieren war die Einwirkung im allgemeinen recht gering und wechselte nicht ganz unbeträchtlich. Es zeigte sich dabei, dass bei gesunden Meerschweinchen die Temperatur leichter sinkt als bei Kaninchen. Weiter ist der Ernährungs- und Kräftezustand von Bedeutung: schwache elende Thiere reagiren leichter als kräftige. Endlich hat auch die Umgebungstemperatur Einfluss, wenigstens auf nicht besonders kräftige Thiere: in kalter Luft sinkt bei solchen die Temperatur entschieden mehr.

Kranke Thiere sind im allgemeinen viel empfindlicher als gesunde: Die gleichen Gaben des antipyretischen Stoffes setzen ihre Eigenwärme oft stärker und leichter herab als beim gesunden Thier. Aber ebenso wie am Menschen ist das keineswegs immer der Fall. Man darf nicht sagen: das kranke, inficirte, fiebernde Thier reagirt auf jeden Fall anders als das gesunde. Vielmehr kommt es auf seinen Zustand an. Die schwachen, elenden Individuen vermindern ihre Eigenwärme leicht; zeigt sie an sich Neigung zum sinken, so wird diese durch die Einwirkung einer antipyretischen Substanz leicht und stark gefördert. Wenn andrerseits die nervösen Apparate sich in einem Zustande befinden, welcher eine Steigerung der Eigentemperatur energisch ins Werk setzt, so ist das durch jene Sub-

1) Gottlieb, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVI. S. 419.

stanzen nur schwer oder gar nicht zu verhindern. Ja, es kann dann zuweilen dieser Erregungszustand durch dieselben noch vergrössert werden.

Das ist ganz ähnlich wie bei der Darreichung fiebererzeugender Substanzen. Auch diese rufen bei schwachen Thieren, bez. Meerschweinchen sehr leicht Herabsetzung der Eigenwärme hervor, während sie bei kräftigen die Temperatur erhöhen. In letzterem Fall steigt, im ersten sinkt die Wärmeproduction.

Bei den antipyretischen Mitteln lässt sich die Sache etwas weiter präcisiren. Die Vorrichtungen in den verschiedenen Theilen des Centralnervensystems, vor allem im verlängerten Mark, welche am Warmblüter die Regulation der Eigenwärme bewerkstelligen, muss man sich als äusserst complicirt vorstellen; sie erfahren von den mannigfachsten Seiten her die verschiedenartigsten Anregungen, und welche Folge sie den einzelnen derselben geben, das ist wiederum von der Art, Menge und Intensität dieser gesammten Erregungen, sowie vom Zustande der regulirenden Orte selbst abhängig. Zahlreiche Gruppen von Zellen und Fasern kommen in Betracht und machen diese Dinge enorm verwickelt. Auf diese Apparate wirkt nach allem, was wir wissen, das fiebererregende Agens ein, auf sie wirken die antipyretischen Substanzen, wie wir glauben sowohl die der Antipyringruppe als auch das Chinin. Aber hier zeigt sich doch ein Unterschied.

Prof. Krehl und Prof. Matthes haben Kaninchen, deren Halsmark durchschnitten war, bei 27° auf ihren Wärmehaushalt untersucht. Dabei wurde auch die Wirkung von Antipyrin und Chinin geprüft. Ersteres blieb ohne jeden Einfluss auf Production und Abgabe von Wärme. Chinin dagegen setzte beide nicht unbeträchtlich herab (wie 100:84). Antipyrin wirkt nur durch das Nervensystem, Chinin beeinflusst jedenfalls, wie auch schon die erwähnten Beobachtungen von Naunyn, Quincke und Binz, sowie zahlreiche andere Erfahrungen wahrscheinlich machen, die Stoffwechselvorgänge in den Geweben.

Aber Chinin wirkt auch auf das Nervensystem, diese Behauptung braucht nicht erst begründet zu werden; unsere Versuche erweisen das ebenfalls mit voller Sicherheit, und sie zeigen weiter, dass zwischen der Art der Chinin- und Antipyrinwirkung auf die regulatorischen Vorrichtungen des Wärmehaushalts mindestens sehr weitgehende Analogien bestehen.

Wenn wir von einem centralen Einfluss auf Bildung oder Abgabe von Wärme sprechen, so erinnern wir uns, dass zwar physio-

logisch unter bestimmten Umständen und besonders auf gewisse periphere Erregungen hin jede dieser Grössen vom centralen Nervensystem aus für sich verändert werden kann. Indessen für die unter dem Einfluss von Giften eintretenden Anomalien des wärmeregulirenden Apparates — und hierher gehört sowohl der fieberhafte wie der durch antipyretische Medicamente hervorgerufene Zustand — ist eine isolirte Veränderung eines der beiden Hülfsmittel, über welche er zur Ausführung seiner Aufgaben verfügt, von vornherein wenig wahrscheinlich. Vielmehr sind hier schon a priori Störungen der Wärmeproduction und solche der Wärmeabgabe zugleich zu erwarten, weil ja jede Combination dieser beiden Processe als der Ausdruck irgendwelcher Stoffwechselvorgänge in bestimmten Zellen des Nervensystems anzusehen ist. Wird aber durch Gifte der Stoffwechsel dieser Zellen verändert, so ist es wahrscheinlich, dass die Störung des Gleichgewichts auf ihre Funktion einwirkt und diese ist die Gestaltung des Verhältnisses zwischen Wärmebildung und Wärmeabgabe im gesammten Organismus.

Die fiebererzeugenden Substanzen und die Antipyretica, Chinin wie die Körper der Antipyringruppe, stören das feinere Gefüge jener so complicirten Apparate, und dabei mischen sich Erregungen und Lähmungen in den mannigfachsten Zellen auf das sonderbarste in einander.

An gesunden Kaninchen, deren Nervensystem so leicht erregbar ist, führen mittlere Dosen von Chinin und Antipyrin zu einer mehr oder weniger heftigen Erregung der wärmeregulirenden Apparate: es steigt die Production, und es steigt die Abgabe von Wärme. Beides kann sich die Wage halten; dann bleibt die Temperatur unverändert. Meist aber wächst die Wärmeabgabe doch stärker als die Wärmeproduction, und dann fällt die Temperatur ab, das ist also anders als bei der durch die fiebererzeugenden Gifte hervorgerufenen Erregung. Doch giebt es einzelne Ausnahmen; zuweilen ist auch nach Darreichung antipyretischer Substanzen die Wärmebildung in höherem Maasse gesteigert, dann kann es sogar zu Erhöhungen der Eigenwäre kommen. Für den Menschen ist diese „paradoxe“ Wirkung der antipyretischen Mittel bekannt; die Versuche Nr. 34 Seite 171 und Nr. 55 b Seite 184 geben vortreffliche Beispiele auch für das Thier.

Wie die Versuche der Tabelle 3 auf Seite 171 beweisen, begünstigt die Darreichung von Antipyrin bei hohen Aussentemperaturen, bei denen die Wärmeabgabe an sich ihre obere Grenze erreichte, das Anwachsen der Eigenwärme durch gesteigerte Zersetzungen in besonderem Maasse. Es kommt vielleicht in diesen Fällen

die Anfänge der merkwürdigen von Gottlieb entdeckten Lähmung der Wärmeregulation hinzu, wie sie bei Verabreichung grösserer Gaben von Antipyrin vollkommen deutlich ausgesprochen ist. Doch würde es keinesfalls gestattet sein, etwa diese allein für die Steigerung der Eigenwärme bei diesem paradoxen Verhalten der Antipyretica verantwortlich zu machen. Denn ich weiss nicht, wie man dann das so beträchtliche Wachsen der Wärmeproduction verstehen sollte. Dies ist eine Reizerscheinung und nicht allein abhängig von der Aussentemperatur, sicher auch nicht nur von der Erhöhung der Eigenwärme. In Versuch Nr. 55b Seite 184 zeigte sie ein Meerschweinchen, welches sich sonst anders verhielt, unter dem Einfluss einer allerdings grossen Gabe von Salicylsäure im höchsten Maasse bei 23°. Es handelt sich dabei vielmehr um sonderbare Erregungszustände, und darin besteht zweifellos eine grosse Aehnlichkeit mit den Erscheinungen beim Fieber oder nach dem Wärmestich. Mehr wage ich nicht zu sagen, mehr wird sich, fürchte ich, auch in der nächsten Zeit nicht sagen lassen, denn man müsste hierzu über eine viel eingehendere Kenntniss dieses nervösen Apparates verfügen.

Fliesst das Chinin den Zellen nur langsam zu, wie nach Resorption vom Magendarmkanal aus, so kann die Erregung ganz wegfallen, es kommt von vornherein zu einer Lähmung, und bei den sehr viel weniger erregbaren Meerschweinchen tritt auch nach subcutaner Verabreichung von Chinin und Antipyrin diese meist schon von vornherein ein, wenigstens bei der grösseren Mehrzahl von ihnen. Es zeigen da die Tabellen auf das deutlichste das individuell nicht ganz gleichmässige Verhalten, meist aber sinkt bei diesen Thieren Abgabe und Production von Wärme unter die Norm, und meist auch die erstere stärker und damit also auch die Körpertemperatur. Es erscheint mir wichtig und interessant, dass bei dieser Thierspecies andererseits die Salicylsäure in der gleichen Weise wirkt wie am Kaninchen die eben genannten Stoffe. Denn das dürfte meines Erachtens die Annahme, dass alle diese Stoffe auf das Nervensystem der untersuchten Thiere principiell gleichartig wirken, ganz wesentlich unterstützen. Die geringen Differenzen, welche wir in verschiedenen Versuchen beobachteten, erklären sich durch theils individuelle, theils in der Art des Thieres begründete Variationen bei der chemischen Reaction, welche die Einwirkung des Giftes auf die Hirnzellen doch darstellt.

Die Auswahl für die geeigneten Wege der gesteigerten Wärmeabgabe ist bei den Vergiftungen vollkommen erhalten, wie die Beobachtung bei verschiedenen Temperaturen erweist. Das ist sehr

merkwürdig, denn wir sehen daraus die weitgehende Integrität einzelner Theile dieser räthselhaften Vorrichtungen auch im Intoxicationszustand, wir erkennen dabei, in welch ausserordentlichem Maasse Chinin und Antipyrin ihre Wirkung gerade auf einzelne Zellen beziehentlich einzelne Seiten des Zellstoffwechsels erstrecken.

Beim Fieber ist nun Erregungszustand und Reizbarkeit der uns interessirenden Vorrichtungen im Hirn verändert, und zwar im Beginn und auf der Höhe fieberhafter Krankheiten gesteigert. Dabei besteht aber mehr als ein Gegensatz gegenüber der Reizung dieses Apparates, wie sie nach den vorausgehenden Darlegungen durch die antipyretischen Stoffe bei gesunden Thieren hervorgerufen werden können. Der Unterschied dürfte in einem verschiedenen Einfluss auf den Stoffwechsel der betreffenden Hirnzellen liegen. Soviel wir bis jetzt zu beurtheilen vermögen, ist ja eine grosse Anzahl von ihnen an den Vorgängen betheiligt, und es könnte da auch schon eine ungleiche Ausbreitung der Erregung auf die einzelnen Vorrichtungen oder das Auftreten von Hemmungen in dem einen, ihr Fehlen in dem anderen Fall zu verschiedenen Ergebnissen führen. Genauere Vorstellungen sind bei dem Stand unserer Kenntnisse leider noch nicht möglich: im Fieber zielt alles auf eine Erhöhung der Körpertemperatur, bei den durch Antipyrin und Chinin hervorgerufenen Erregungszuständen geschieht das im allgemeinen nicht.

Wenn nun die antipyretischen Stoffe auf den kranken (fiebernden) Organismus einwirken, so hängt ihr Erfolg in erster Linie von dessen Zustand ab. Bei starker Reizbarkeit der Apparate im Hirn kann unter ihrem Einfluss Wärmeproduction und Wärmeabgabe sogar noch wachsen. Die Temperatur bleibt dann unbeeinflusst oder steigt sogar noch. In diese Kategorie gehören die auch beim Thierversuch beobachteten Fälle von Wirkungslosigkeit der Antipyretica auf die fieberhafte Temperatur. Wie weit hier die Ursache des Fiebers von Bedeutung ist, lässt sich auf Grund von Thierversuchen kaum sagen; Beobachtungen am Menschen selbst werden darüber Klarheit schaffen. Jedenfalls — und darüber sind alle einig — ist es das Stadium des Fiebers. Gegen sein Ende hin sinkt der Erregungszustand im Hirn, die Reizbarkeit bleibt nach wie vor gross. Erfolgt jetzt eine Reizung durch antipyretische Substanzen, so erscheint als Erfolg nicht mehr eine Steigerung von Wärmeproduction und Wärmeabgabe, sondern die Combination dieser beiden Vorgänge ist eine ganz andere, nämlich so, dass eine Temperaturabnahme eintritt. Diese erfolgt zuweilen dadurch, dass bei annähernd unveränderter, zuweilen sogar etwas gesteigerter Wärmeproduction die Wärmeabgabe erheblich an-

wächst. Doch ist das nicht das gewöhnliche, sondern in der Mehrzahl dieser Fälle sinkt die Wärmeproduction unter die Werthe, welche sie vor der Vergiftung hatte. Die Wärmeabgabe kann dabei erhöht sein, aber auch sie ist manchmal etwas vermindert, nur dann immer viel weniger als die Wärmeproduction.

Hier könnte man also sagen: die Erregung ruft in einem veränderten Organ veränderte Erscheinungen hervor. Näher liegt es, den Begriff der Lähmung hier einzuführen. Aus zahlreichen Erfahrungen wissen wir, dass gerade die kranken Zellen des Hirns durch irgendwelche Einwirkungen, wie sie leichter erregt, so auch besonders schnell und stark gelähmt werden.[1] Wir würden dann sagen: am kranken Thier stellt sich der Beginn einer Lähmung dieser Vorrichtungen, welche am gesunden nur durch die höchsten Gaben der Gifte zu erreichen ist, schon viel früher ein. Hier könnte man einwenden, dass die einzelnen Vorgänge bei der Beeinflussung des Wärmehaushaltes kranker Thiere weder als eine directe Fortsetzung, noch als ein directer Gegensatz zu dem erscheinen, was wir bei den gesunden beobachteten. Das ist richtig. Immerhin hält sich doch auch hier die Wärmebildung stets erheblich unter der Wärmeabgabe, das ist das Wesentliche, wenn auch dabei diese absolut gesteigert, jene vermindert sein kann. Ferner aber ändert sich häufig eben, wie Verworn's Betrachtungen lehren, mit zunehmender Intensität eines Reizes oder der Reizbarkeit von Zellen Grösse und Art von Erregung oder Lähmung bei den verschiedenen Gliedern der Stoffwechselkette schon innerhalb einer Zelle in sehr verschiedenem Maasse. Wie leicht wird das erst möglich sein, wenn, wie in unserem Falle, so viele verschiedene Arten von Zellen den Apparat zusammensetzen! Da sind denn doch die mannigfachsten Variationen besonders leicht denkbar.

Wir kommen also meines Erachtens auf die intimsten Vorgänge im Leben der uns hier beschäftigenden Hirnzellen, und da sind alle Betrachtungen nur sehr allgemein und mit grosser Vorsicht anzustellen; über Worte und Bilder kommen wir jetzt noch nicht hinaus. Das aber lässt sich jetzt sagen: Chinin und die Stoffe der Antipyringruppe führen bei Thieren, deren wärmeregulirende Apparate durch einen Krankheitszustand in gewisser Weise verändert sind, zu Lähmungserscheinungen und infolgedessen zur Verminderung der Eigenwärme. An gesunden Thieren kann die Wirkung die gleiche sein,

1) Vergl. den sehr interessanten Vortrag von Verworn. Deutsche med. Wochenschr. 1896 Nr. 40.



aber bei den erregbaren Individuen oder Arten von ihnen geht dem voraus eine Erregung der Apparate im Hirn.

Sehr interessant ist es, die absoluten Zahlen bei Thieren zu vergleichen, welche im Normalzustand, im Fieber und während der Intoxication untersucht werden. Ich habe, um die Abhandlung nicht noch mehr mit Tabellen zu belasten, diese Werthe, welche selbstverständlich auf eine Einheit (1 Kilo oder 1 Quadratmeter Oberfläche) berechnet sein müssen, nicht einzeln aufgeführt. Stellt man sie zusammen, so zeigt sich eine continuirliche Reihe von Uebergängen in der Wirkungsweise der antipyretischen Substanzen. Ueber das Verhältniss der Wärmeabgabe zur Wärmeproduction haben wir schon gesprochen. Hier handelt es sich nur um die absoluten Werthe der letzteren: sie ist bei der Mehrzahl der gesunden leicht reizbaren Thiere absolut gesteigert. Im Fieber ist das selten; vielmehr sinkt sie zwar gewöhnlich unter die Werthe, welche das unbeeinflusste fiebernde Kaninchen bietet, hält sich aber in der Regel noch oberhalb der Normalzahlen. Am Meerschweinchen, dessen ganzer Stoffwechsel überhaupt leicht zu Depressionszuständen neigt, geht sie auch noch unter diese herunter. Man möchte also rein theoretisch meinen, dass die antipyretischen Mittel, so lange sie lediglich die durch den fieberhaften Process erhöhte Wärmeproduction der Norm annähern, höchst rationelle Heilmittel sind. Aber auch rein theoretisch schon erhebt sich da ein gewisses Bedenken: es handelt sich um den Beginn einer Lähmung. Welchen Grad diese im Einzelfall erreichen wird, lässt sich von vornherein nicht sagen. Wie weit die Verhältnisse am Menschen sich ähnlich oder anders darstellen, müssen eigene Beobachtungen lehren. Auf sie kommt alles an, denn nur am Menschen haben wir ausreichende Anhaltspunkte, um zu beurtheilen, wie die Art und Intensität eines Fiebers und ob seine Beeinflussung für den Zustand des gesammten Organismus nützlich ist. Also erst sorgfältige Untersuchungen am Menschen werden neben der praktischen Erfahrung am Krankenbett die Frage zu erörtern gestatten, wie weit am Kranken jene beginnenden Lähmungen erwünscht oder auch nur gestattet sind.

XI.

Aus der medicinischen Poliklinik und dem physiologischen Institut in Jena.

Ueber den Wärmehaushalt des Kaninchens nach dem Wärmestich.

Von

Dr. Otto Schultze.

(Mit 2 Abbildungen.)

Das Interesse der Pathologen an dem eigenthümlichen, als Folge eines Stiches in die Streifenhügel auftretenden Zustandes liegt darin, dass derselbe auf den ersten Blick mancherlei Aehnlichkeiten mit den Verhältnissen im Fieber darbietet. Es steigt in beiden Fällen die Eigentemperatur der untersuchten Thiere — die grosse Mehrzahl der Beobachtungen ist am Kaninchen gemacht —, ohne dass wir den Grund dafür in besonderen Arbeitsleistungen des Thieres oder in Variationen der Aussentemperatur zu finden vermögen. Indessen weisen die vorliegenden Untersuchungen über die Folgen des Wärmestiches doch auch erhebliche Unterschiede gegenüber dem Fieber auf. Wittkowsky[1]) fand im Schmiedeberg'schen Laboratorium, dass am Kaninchen weder durch Erhöhung seiner Temperatur im Wärmekasten, noch durch den Wärmestich der Kohlensäuregehalt des Blutes verändert wird — im fieberhaften Zustande[2]) findet man stets eine Verminderung. Ferner vermisste Martin[3]) bei den erstgenannten beiden Zuständen stets das Auftreten hydrirter Eiweisskörper im Harn, während solche mindestens bei der sehr grossen Mehrzahl fiebernder Menschen und Thiere ausgeschieden werden.[4])

1) Wittkowsky, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVIII. S. 283.

2) Litteratur bei Wittkowsky l. c.

3) Martin, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XL. S. 453.

4) Schultess, Archiv. f. klin. Med. Bd. LVIII. S. 325 und Bd. LX. S. 55. — Krehl und Matthes ebenda Bd. LIV. S. 501.

Es bestehen also sicher auch erhebliche Verschiedenheiten zwischen dem fieberhaften Zustande und den Folgen des Wärmestiches. Unter diesen Umständen gewinnen die Erscheinungen beim letzteren ein besonderes Interesse, denn man wird sagen müssen: wenn ein Zustand einem zweiten in manchen Beziehungen gleicht, in anderen von ihm verschieden ist, so besteht die Aussicht, durch die genaue Untersuchung von jenem auch über das Wesen von diesem Aufschluss zu erhalten. Der Wärmestich als Specialerscheinung ist uns schliesslich gleichgültig, das Fieber muss das Interesse des Arztes unter allen Umständen erwecken.

Am Fieber ist man jetzt über den Wärmehaushalt, sowie über das Verhalten der Eiweisszersetzung recht gut unterrichtet. Wie verhalten sich diese Dinge nach dem Wärmestich? Wie reguliren die Thiere während dieses eigenthümlichen Zustandes ihre Eigentemperatur im Vergleich zu gesunden Thieren? und schliesslich welche peripheren Organe sind der Angriffspunkt der Wärmestichwirkung? Das zu untersuchen, wurde ich von Herrn Prof. Krehl aufgefordert.

Die Litteratur über den Wärmestich ist ziemlich umfangreich, namentlich ausländische Forscher haben auf die Erforschung des Zustandes reichliche Mühe verwandt. Leider berücksichtigen viele Arbeiten nur ganz specielle Fragen, andere untersuchen wichtige Dinge mit wenig guten Methoden, und die Befriedigung darüber, auch ein „Wärmecentrum“ entdeckt zu haben, dürfte manchem verfrühten Deutungsversuch der sehr verwickelten Erscheinungen zum vorzeitigen Leben verholfen haben. Sehr störend ist es auch, dass eine einheitliche Durcharbeitung des gesammten Nervensystems hinsichtlich seines Einflusses auf die einzelnen Seiten des Wärmehaushaltes noch fehlt.

Wir haben die Litteratur, welche Ito sehr sorgfältig zusammengestellt hat [1]), nur so weit berücksichtigt, als sie für die von uns behandelten Fragen von Bedeutung ist. Leider waren uns einige Arbeiten nicht zugänglich.

I. Die Regulationsfähigkeit von Kaninchen nach dem Wärmestich.

In der vorliegenden Arbeit sind ausschliesslich Kaninchen benutzt worden, weil diese Thiere leicht in grösserer Anzahl zu beschaffen sind, der Wärmestich bei ihnen gut gelingt, und weil wegen der zahlreichen, über diese Thierart vorliegenden Untersuchungen die erzielten Resultate am ehesten mit denen anderer Autoren,

1) Ito, Zeitschrift für Biologie Bd. XXXVIII. S. 63.

sowie mit anderen Zuständen bei der gleichen Thierart zu vergleichen sind.

Eingehende Untersuchungen an Pferden waren für uns pecuniär und technisch zu schwierig. Immerhin würden solche sehr wünschenswerth sein, weil diese Thiere schwitzen und deswegen die Verhältnisse der Wasserabgabe in mancher Hinsicht anders und leichter zu deuten wären, als am Kaninchen.

Die Eigentemperatur der Kaninchen ist eine durchaus constante, so dass Einwürfe gegen die Benutzung dieser Thierart zu Wärmeuntersuchungen wegen schon in der Norm stark schwankender Wärmeregulation nicht begründet erscheinen.

Die Widersprüche zwischen den einzelnen Autoren über das Schwanken der Kaninchentemperatur sind oft erörtert, zuletzt bei Ito. Wir möchten hierzu nichts wesentlich Neues hinzufügen, sondern nur nochmals auf den Einfluss der Individualität hinweisen, wie das schon Manasseïn[1]) gethan hat. Dessen Forderungen über Kaninchenhaltung und -messung können wir nur bestätigen. Die sonstigen Fehlerquellen: verschiedene Tiefe bei der Einführung des Thermometers in das Rectum (6—7 cm scheint beim Kaninchen am besten zu sein), Jahreszeit, Umgebungstemperatur, Ernährungszustand, vorausgegangene Muskelleistungen, Stallhaltung, Individualität und Rasse sind bei unseren Messungen gebührend beachtet. Wir haben so fast stets Gelegenheit gehabt, über die geradezu wunderbare Regulationsfähigkeit und Constanz der Eigenwärme beim Kaninchen zu staunen. Unsere Fragestellung war allerdings nicht: wie weit entfernte sich die Temperatur eines Thieres von den Grenzen der Normaltemperatur der Kaninchen? sondern: wie weit entfernte sich die Temperatur während des Versuches von der vor dem Eingriff festgestellten Normaltemperatur des gleichen Individuums?

Bei mittlerer Umgebungstemperatur, die man etwa zwischen 10 und 26° C. rechnen darf, verhielten sich sowohl unsere normalen, als auch die Wärmestichthiere (und auch die allerdings wenigen von uns als Controlthiere untersuchten Fieberkaninchen [es waren ihnen 10 ccm Pyocyaneusbouillon injicirt]) etwa gleich, d. h. ihre individuellen Schwankungen innerhalb mehrerer (4—6) Tage waren nicht stärker als 0,5—0,8° C. Besonders deutlich zeigt sich die individuelle Temperaturlage darin, dass sie nach Einwirkung abnormer Temperaturen vom normalen und, wenn dieselben nicht zu lange gedauert haben, auch vom Wärmestichthier ziemlich schnell

1) Manasseïn, Pflüger's Archiv Bd. IV. S. 285 ff.

wieder erreicht wird. Die absolute Temperaturlage verschob sich im Sommer etwas gegen den Winter, so dass sie in der wärmeren Jahreszeit etwa 39,2—39,8°, in der kälteren 38,3—38,9° C. betrug.

Die Grenzweite der normalen Kaninchentemperatur, wie sie Palmer[1]) aus der Litteratur zusammengestellt hat, 37,7 : 40,4°; Richet's Zahlen 38,3 : 40,8° und die von Hale White[2]) 37,0 : 40,8°, scheinen mir somit nicht verwerthbar.

Im Hunger sank die mittlere Temperatur der Körperwärme um 0,5 bis 1,0° und war auch labiler, doch weniger so, dass bei constanter Umgebungstemperatur Spontanschwankungen eingetreten wären, sondern nach Einwirkung abnormer Aussentemperaturen wurde die Durchschnittstemperatur nicht wieder so sicher erreicht, wie bei guter Ernährung. Nach Nahrungszufuhr erreichte sie jedoch sehr bald — meist schon am Ende des ersten Tages — wieder die Norm.

Wir können somit die May'sche[3]) Bemerkung, dass man bei gleichmässiger Versuchsanordnung die Schwankungen ziemlich umgehen kann, nur bestätigen.

Gegen Erhöhung und Erniedrigung der Umgebungstemperatur zeigte sich abermals eine Uebereinstimmung zwischen normalem und Wärmestichkaninchen: etwa von 27° C. an bei Zunahme, von 9° C. bei Abnahme der Umgebungstemperatur trat Ueberhitzung, bezw. Verkühlung ein.

Charakteristisch war, dass die überhitzte Bluttemperatur bei Zimmerwärme bereits in 10—15 Minuten, also sehr schnell und stark abfiel, und innerhalb weiterer 10 Minuten zur individuellen Norm zurückkehrte. Der unter seine Mitteltemperatur abgekühlte Organismus erreichte dieselbe nur langsamer wieder; bei einer Aussentemperatur von 20—24° ging das schneller als bei 15—20°. Die absoluten Zahlen, die bei Verkühlung erreicht wurden, sind für Wärmestichthiere nicht die gleichen, wie für gesunde, sondern bei jenen waren sie etwa um ½—1° höher, als die Durchschnittstemperatur normaler Kaninchen bei der entsprechenden Umgebungswärme.

Es muss besonders bemerkt werden, dass wir nicht bei übermässig hohen und niedrigen Aussentemperaturen untersucht haben: 0° und 30° C. waren die von uns geprüften Grenzen. Für die Wirkung hoher Umgebungstemperatur beim Wärmestich liegen Untersuchungen von Richter[4]) und Martin (l. c.) vor, die wir bei der

1) Palmer, Dissert. Strassburg 1886.
2) Hale White, British Medical Journal 1897. I. S. 1653.
3) May, Zeitschrift für Biologie Bd. XXX. S. 7. 1894.
4) Richter, Virchow's Archiv Bd. CXXIII. S. 138.

Deutung dieser Erscheinungen der Versuche berühren werden. Der Anstieg der Wärmestichhyperthermie wird einer späteren Untersuchung unterzogen. Sein Verhalten gegen Temperatureinflüsse und Antipyretica dürfte zumal im Vergleich mit dem Fieber besonders interessant werden.

Aeusserst wichtig ist bei diesen Versuchen die Dauer der Temperaturwirkung. Leider stellten wir erst nachträglich fest, dass es sich empfiehlt, die Thiere stets nur 2 Stunden dem Temperaturreiz auszusetzen. Jedenfalls genügt diese Zeit, die kurz vorübergehenden Reizwirkungen des Temperatur*wechsels* zu überwinden und einen stationären Zustand zu schaffen. Dauern die Temperaturreize länger, so scheinen Verschiebungen der Bluttemperaturlage einzutreten, die sich vielleicht auf Ermüdung der regulirenden Apparate zurückführen lassen. So konnte ein Wärmestichthier nicht 12 Stunden lang seine Körperwärme von ca. 41,4° gegen 15° C. der Umgebungstemperatur halten; sie ging auf 40,6° zurück; hingegen stieg bei siebenstündigem Aufenthalt in einem Zimmer von 20° C. die Temperatur wieder auf 41,2° an. Nach der ziemlich grossen Zahl von beobachteten Fällen glaube ich sagen zu dürfen, dass eine so starke Schwankung der Wärmestichhyperthermie bei constanter Zimmertemperatur (also etwa 20°) nicht vorkommt, dass also hier thatsächlich Einflüsse der Umgebungstemperatur vorlagen.

Auch nach dem Wärmestich muss auf die individuelle Verschiedenheit der Thiere und den Grad der Hyperthermie gesehen werden. So haben wir bei einem Wärmestichthiere Ueberhitzung über die Temperatur des jeweiligen Stadiums der Wärmestichwirkung (41,1°) in einer Umgebungstemperatur von 24,6—26,5° innerhalb von ca. 1½ Stunden eintreten sehen, während andere Thiere (Nr. 1 u. 6) unter entsprechenden Bedingungen mit 40,1° in einem Calorimeter von 28,5° in 5—8 Stunden mit ihrer Temperatur auf 39,9° und noch weiter auf 39,5° herabgingen. Anderseits haben wir ein normales Thier gesehen, das seine Temperatur gegen 27,15° nicht einmal 2 Stunden behaupten konnte!

Aehnliches fand sich bei den Abkühlungsversuchen. So machte für ein Thier die Abkühlung der Umgebungstemperatur sogar auf 7° noch nichts aus.

Wir finden somit die Fähigkeit, *äusseren* Einflüssen gegenüber die Eigentemperatur festzuhalten bei Kaninchen mit Wärmestichhyperthermie genau so gross, wie bei gesunden. Das steht in einem gewissen Gegensatz zu den Beobachtungen *Richter's* aus *Fileh-*



ne's Laboratorium [1], doch möchte ich darauf verzichten, den Grund der Differenz genauer zu erörtern. Er liegt in einer Verschiedenheit der gesammten Anschauungen über den Mechanismus der Wärmeregulation und darauf soll demnächst an einem anderen Orte eingegangen werden.

II. Wärmebildung und Wärmeabgabe nach dem Wärmestich.

Ueber die Gestaltung von Wärmebildung und Wärmeabgabe von Thieren nach dem Wärmestich liegen nur wenige Beobachtungen vor. Richet [2] stellte an Kaninchen mit seinem Calorimeter fest, dass nach Einstechen in das Grosshirn die Wärmeabgabe wuchs und, da die Temperatur der Thiere anstieg, demnach auch die Wärmeproduction vergrössert war. Richter [3] arbeitete unter Filehne's Leitung mit dem gleichen Apparat: bei diesen Versuchen fand sich die Wärmeproduction ebenfalls erhöht, die Wärmeabgabe war zuweilen sogar vermindert.

Das in beiden Beobachtungsreihen verwandte Calorimeter ist gegenüber den modernen Anforderungen, welche wir zu stellen berechtigt sind, ausserordentlich unvollkommen. Mögen die gewonnenen Resultate im ganzen richtig sein: die Kürze der ausgeführten Beobachtungen, ihre geringen Variationen, die Vernachlässigung der Wasserverdampfung würden allein schon neue Versuche durchaus nothwendig machen.

Aronsohn und Sachs [4] untersuchten im Zuntz'schen Laboratorium den Gaswechsel tracheotomirter Kaninchen vor und nach dem Wärmestich: sowohl die Sauerstoffabsorption, als auch die Kohlensäureabgabe war erhöht, sobald der Eingriff zu einer Steigerung der Eigenwärme geführt hatte; die Einzelbeobachtungen wiesen leider auch bei dem gleichen Zustand recht grosse Schwankungen auf.

Gottlieb [5] machte, als er den Einfluss antipyretischer Stoffe auf den Wärmehaushalt von Kaninchen untersuchte, auch einige Beobachtungen über das Verhalten dieser Thiere nach dem Wärmestich. Er arbeitete mit dem ersten Modell des Rubner'schen Calorimeters. Die Wasserverdampfung wurde dabei nicht bestimmt, die Versuche dauerten nur kurze Zeit und ergaben, dass durch den Wärmestich „die Wärmeabgabe beträchtlich herabgesetzt, im weiteren Verlaufe aber auch die Production gesteigert wird."

1) Richter, Virchow's Archiv Bd. CXXIII. S. 138.
2) Ch. Richet, Archives de physiologie 1885. S. 464.
3) Richter, Virchow's Archiv Bd. CXXIII. S. 138.
4) Aronsohn und Sachs, Pflüger's Archiv Bd. XXXVII. S. 277.
5) Gottlieb, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVIII. S. 177.

Neue Beobachtungen, in denen für längere Zeiträume alle Seiten der Wärmeabgabe und die Wärmeproduction genau festgestellt werden konnten, waren also nothwendig, wenn man einen genaueren Einblick in den Wärmehaushalt zu erhalten wünschte.

Wir benutzten ein Rubner'sches Calorimeter mit Wasserbad. Der Apparat ist von Krehl und Matthes eingehend beschrieben.[1]) Die Temperatur des Wasserbades war bei meinem Versuche 19,9°, nur bei einer einzigen (Nr. 36) Serie auf 22,1° eingestellt. Die Ventilation betrug 350—450 l für eine Stunde, natürlich wurde sie für den einzelnen Versuch durchaus gleichmässig gehalten.

Wir haben, nachdem das Thier in den gleichmässigen Hungerstoffwechsel gekommen war, stets einen mehrstündigen Normalversuch angestellt, dann, während der Wärmestich vorgenommen wurde, ein anderes etwa gleich grosses Kaninchen in das Calorimeter eingesetzt und das eigentliche Versuchsthier erst wieder in den Apparat gethan, nachdem es sich von der Operation, die im ganzen etwa ¼ Stunde dauerte, erholt hatte. Die weitere Beobachtung der thermischen Verhältnisse war immer schon sehr bald wieder möglich.

An den folgenden Tagen wurde dann je ein sieben- bis achtstündiger Versuch vorgenommen, doch verfügen wir auch über längere Beobachtungen von 14—15 Stunden.

Etwa 3 Stunden nach der Operation wurde das Thier zur Messung aus dem Apparate herausgenommen; es war dann die Höhe der Temperatursteigerung im allgemeinen erreicht, und wir bezeichnen die Periode bis hierher als Zeit des Anstieges. Da diese Messung sehr schnell vorgenommen wurde, so konnten wir die Beobachtungen ununterbrochen fortsetzen. An den folgenden Tagen maassen wir die Temperatur des Thieres nur zu Anfang und zu Ende des Versuches; es ergab sich dabei eine auffallende Constanz der Eigenwärme.

Um den ungünstigen Einfluss stärkerer Barometerschwankungen auf das Ergebniss der Versuche auszuschalten, haben wir nur bei passendem Wetter und entsprechender Tageszeit gearbeitet.

Die Hirnschale wurde mit einem Trepan von 6 mm Durchmesser an der bekannten Stelle entfernt, der Einstich mit dem 15 mm dicken stumpfen Stil eines Kehlkopfspiegels ausgeführt. Die Operation erfolgte unter aseptischen Kautelen, die Wunde wurde mit Seidennähten, Watte und Collodium geschlossen; irgend welches Nässen war also ausgeschlossen.

Anfangs verwandten wir eine leichtere Chloroformnarkose, bald nahmen wir von derselben Abstand, weil sich zeigte, dass die Kaninchen in keiner Weise mit Schmerzäusserungen auf den Eingriff antworteten.

Nach Beendigung des Versuches wurden die Thiere auf ihren Gesundheitszustand beobachtet und dann durch Chloroform, schnelles Kopfabschneiden oder starken Schlag ins Genick getödtet. Eine ganz eingehende Section ist nur bei dem ersten Thiere versäumt worden.

---

1) Krehl und Matthes, Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVIII. S. 305.



Tabelle I.

Nr. des Thieres	Stadium des Versuches	Temperatur des Thieres	Wärmeabgabe für 1 Stunde			Wärmebildung für 1 Stunde	Wärmeabgabe im Vergleich zur Norm	Wärmebildung im Vergleich zur Norm
			durch Leitung und Strahlung	durch Wasserverdampfung	gesammte Wärmeabgabe			
1	Normal	38,5—38,6	5,71	0,75	6,46	6,49	100	100
	Anstieg	38,6—39,6	5,75	1,12	6,87	7,67	106	118
	Höhe	39,6—39,5	6,40	1,31	7,71	7,64	120	118
2	Normal	38,7—38,9	6,08	1,14	7,22	7,28	100	100
	Anstieg	38,2—41,0	6,02	1,95	7,97	9,63	110	132
	Höhe	41,0—41,2	6,61	2,09	8,70	8,88	120	122
	2. Tag	40,8—40,8	6,51	1,89	8,40	8,42	123	121
	3. Tag	40,1—40,0	5,55	1,54	7,09	7,09	107	120
3	Normal	38,3—38,6	4,73	0,72	5,45	6,23	100	100
	Anstieg	38,0—40,3	5,06	1,39	6,45	7,77	118	125
	Höhe	40,3—40,6	5,51	1,57	7,08	7,21	130	114
	2. Tag	40,2—40,2	4,62	1,20	5,82	5,82	106	93
	3. Tag	39,3—39,1	3,62	0,76	4,38	4,33	89	69
4	Normal	38,5—38,4	5,12	0,83	5,95	5,92	100	100
	Die ersten drei Stunden	37,7—38,6	4,54	1,53	6,07	6,84	102	116
	Die folgende Stunde nach einfacher Contusion	38,6—38.6	4,44	1,42	5,86	5,86	98	99
	2. Tag normal	38,8—38,8	5,22	0,95	6,17	6,17	100	100
	Anstieg	38,0—41,4	5,15	2,12	7,27	9,38	118	152
	Höhe	41,4—41,4	7,08	2,13	9,21	9,21	149	149
	3. Tag	40,6—41,2	5,20	1,63	6,83	6,98	115	117
	4. =	40,2—40,2	5,31	1,48	6,79	6,79	127	127
	5. =	38,7—38,7	5,06	0,82	5,88	5,88	112	112
	6. =	37,9—37,7	4,19	1,11	5,30	5,26	109	108
36	1. Tag normal	38,8—38,6	5,94	0,80	6,74	6,32	100	100
	2. Tag Höhe	40,8—40,9	6,34	2,00	8,34	8,30	124	131

Am 1. Tag von Serie 4 konnten wir den Wärmehaushalt bei einem wirkungslosen Hirnstich beobachten. Die Wärmeabgabe ist dabei unverändert, die Wärmeproduction gewachsen, aber nur genau so viel, als dem Wiederansteigen der Temperatur nach der Operation von 37,7° auf 38,6° entspricht, das heisst mit voller Sicherheit: die gesammte Wärmeproduction wird durch die Hirnverletzung als solche nicht verändert. Sehr merkwürdig ist das Verhalten der einzelnen Componenten der Wärmeabgabe. Leitung und Strahlung sind noch 4 1/4 Stunden nach der Operation (so lange als überhaupt untersucht wurde) deutlich eingeschränkt (wie 100 : 88). In demselben Verhältniss ist die Wasserabgabe gesteigert, das heisst: durch die Hirnverletzung wird der innere Zustand des Thieres so verändert, dass seine Wärmeabgabe durch Wasserverdampfung nicht

unbeträchtlich wächst — einen Reiz auf die Athmung anzunehmen, dürfte das nächstliegende sein, zumal da in unserem Versuche der Olfactorius bei seinem Eintritt in's Gehirn getroffen war. Da die Wärmeregulation selbst intact ist, so spart das Thier die durch Wasserverdampfung vergeudeten Wärmemengen durch Einschränkung der Leitung und Strahlung wieder ein. Wir werden auf diese Betrachtung bei den folgenden Erörterungen zurückkommen müssen.

Der erfolgreiche Wärmestich führt zu einer starken Erhöhung der Wärmeproduction. In unseren Versuchen verhält sich dieselbe wie 100 : 118, bezw. 132, 125, 152 und 131 — etwa 16 Proc. für 1° Temperatursteigerung. Es ist ganz ausgeschlossen, dass die Steigerung der Wärmebildung durch die Erwärmung des Organismus erst secundär erzeugt sei; wie Pflüger darlegt, wächst an Kaninchen die Wärmeproduction mit jedem Grad Erhöhung der Eigentemperatur nur um etwa 6 Proc.

Der Antheil, den die Aenderung des Athemmechanismus an der Erhöhung der Wärmebildung hat, kann nicht eingeschätzt werden. Bei unseren Versuchen liess sich die Athemfrequenz nicht zählen, da sich die Kaninchen im Calorimeter hierfür nicht genügend beobachten lassen. Aronsohn und Sachs (l. c.) haben eine Frequenzzunahme der Athemzüge von 80 : 120, 160 : ca. 200, ferner Schwankungen zwischen 60 und 34 und Abnahmen von 160 : 130 constatirt. Beim Hund stiegen die Zahlen von 13 auf 20.

Wir haben es versucht, bei anderen Beobachtungen über den Wärmestich Puls und Athmung zu zählen, haben es aber bald aufgegeben; die Schwankungen der Norm sind bereits recht gross (etwa wie die für den Wärmestich genannten). Immerhin kann da nur genaue Prüfung des Materiales unter Beobachtung der nöthigen und nicht geringen Vorsichtsmaassregeln (zumal Ausschluss der psychischen Erregung der Thiere, Rücksicht auf Umgebungstemperatur und Verdauungsphase u. s. w.) entscheidend mitreden.

Die Steigerung der Wärmeproduction beginnt unmittelbar nach dem Wärmestich, sie erreicht — wie auch im Fieber — während des Anwachsens der Temperatur ihre höchsten Werthe, um dann auf der Höhe des Processes sich wieder in geringem Grade zu vermindern. Die Intensität der wärmebildenden Processe geht während des ersten Tages durchweg parallel der Temperaturzunahme des Blutes. Auch während der Rückbildung des Vorganges ist die Wärmeproduction zuweilen noch gesteigert.

Die gesammte Wärmeabgabe ist während des Temperaturanstieges in geringem, während der Acme des Processes in höherem

Grade vergrössert. Strahlung und Leitung einer-, Wasserverdampfung andererseits verhalten sich verschieden. Erstere beiden zeigen in der ersten Periode unter allen Umständen nur geringe Veränderungen nach oben, bezw. unten, oder bleiben sogar gleich, die Wasserverdampfung ist immer auch hier schon wesentlich erhöht, wobei zu bedenken ist, dass ein Theil des vermehrten ausgeschiedenen Wassers aus den gesteigerten Oxydationen abgeleitet werden muss. Auch auf der Höhe des Processes ist die Wasserverdampfung immer in hohem Grade vermehrt, jedenfalls sehr viel mehr als die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung. Die folgende Tabelle 2 erweist das deutlich.

Tabelle II.

	Versuch 1			Versuch 2			Versuch 3		
	normal	Anstieg	Höhe	normal	Anstieg	Höhe	normal	Anstieg	Höhe
Leitung und Strahlung	100	100	110	100	99	108	100	107	116
Wasserverdampfung	100	150	175	100	175	188	100	193	218
Wasserverdampfung in Proc. der gesammten Wärmeabgabe	12	16	17	16	24	24	13	22	22

	Versuch 4 (1. Tag: nur Hirnläsion)			Versuch 4 (2. Tag)			Versuch 36		
	normal	Anstieg	Höhe	normal	Anstieg	Höhe	normal	Anstieg	Höhe
Leitung und Strahlung	100	88	87	100	99	135	100	—	109
Wasserverdampfung	100	186	171	100	227	227	100	—	262
Wasserverdampfung in Proc. der gesammten Wärmeabgabe	14	25	24	15	29	23	12	—	24

Hier ergiebt sich ein Unterschied gegen das Fieber: bei diesem Zustand ist die Wärmeabgabe durch Wasserverdampfung procentarisch nicht gesteigert[1]), die Thiere

1) S. z. B. Nebelthau, Zeitschr. f. Biologie Bd. XXXI. S. 293. — Krehl und Matthes, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVIII. S. 284.

mit Wärmestich dagegen verhalten sich in diesem Punkte wie gesunde Individuen nach Steigerung der Wärmeproduction.

Bei weitem am stärksten ist die procentarische Steigerung der Wasserverdampfung in Versuch Nr. 36. Dieser ist bei 22,2° C., alle übrigen bei 19,9° C. Aussentemperatur angestellt. Es dürfte dies damit zusammenhängen, dass bei dieser höheren Umgebungswärme der wärmeregulirende Apparat unserer Thiere für die Wärmeabgabe bereits zum grossen Theil auf Wasserverdampfung angewiesen ist.[1])

Auch die calorimetrische Beobachtung ergiebt also Unterschiede zwischen den Folgen des Wärmestiches und dem Fieber. Bei letzterem besteht eine weitgehende Unabhängigkeit zwischen Höhe der Temperatur und Intensität der Wärmeproduction. Hier können wir einen Parallelismus beobachten, und zwar ist im Vergleich zu der erreichten Temperatur die Steigerung der Wärmebildung wesentlich grösser als in der Regel bei den Fiebern des Kaninchens.

III. In welchen Organen findet die erhöhte Wärmebildung bei der Wärmestichhyperthermie statt?

Für die Production der grossen im vorhergehenden dargelegten Wärmemengen kommen nach allem, was wir wissen, im wesentlichen nur die quergestreiften Muskeln einer-, die grossen Unterleibsdrüsen andrerseits in Betracht. Dass etwa die differente Stelle des Hirns in sich selbst eine entsprechend hohe Temperatur erzeugt, oder dass sie gewissermaassen durch eine „innere Secretion" wirke, ist ganz ausgeschlossen. Ebensowenig können wir daran denken, dass durch die Läsion etwa pyrogene Zerfallsproducte gebildet werden. Denn dann würde es sich zwar um ein ätiologisch besonders geartetes Fieber, das aseptische, handeln, aber es würde doch eben Fieber vorliegen, und von diesem unterscheidet sich unser Zustand ja auf die mannigfachste Weise. Zudem ist der Verlauf von Resorptionsfiebern auch zeitlich einigermaassen anders. Endlich wäre dann nicht einzusehen, warum nicht die Verletzung anderer Hirnstellen ebenfalls Resorptionsfieber hervorruft, man müsste dann geradezu die ebenso grund- wie haltlose Annahme machen, dass gerade dieser Theil des Streifenbügels ein besonders geartetes Zerfallsproduct bildet.

All das scheinen mir müssige Vermuthungen zu sein: der Bau des Gehirns lässt apriorisch nervöse Fernwirkung annehmen; die Langsamkeit und das Anhalten der Wirkung spricht gegen einen

1) Vgl. Stühlinger, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIII.



rein nervösen Vorgang, der nicht mit irgend einem peripheren Organ etwas zu thun hätte.

Epithel und Stützgewebe jeder Art, periphere Nerven, Rückenmark, Darmwände und wohl auch die Milz können wir aus allgemein bekannten Gründen übergehen.

Das Blut als Ort der erhitzten Wärmeproduction anzunehmen, scheint mir nicht berechtigt. Allerdings ist die Frage nach dem Umfang der im Blute stattfindenden Oxydationsprocesse jetzt weniger als je abgeschlossen, doch ein nervöser Einfluss auf dieses flüssige Gewebe vorerst nicht gut vorstellbar. Wir dürfen wohl vorläufig solche Frage ausser Discussion stellen.

Die Lunge ist theoretisch schwierig zu beurtheilen. Immerhin zeigte uns die Durchschneidung der beiden Nervi vagi und das Gelingen des damit combinirten Wärmestiches, dass die Wärmebildungszunahme, wenn sie thatsächlich durch die Lungen stattfände, nicht durch die Vagusbahnen vermittelt werden kann. Die folgenden Versuche zeigen, dass wir den Ausweg der Sympathicusbahnen wohl nicht erst besonders zu untersuchen brauchen.

Den somit übrig bleibenden Gewebsgruppen der grossen Unterleibsdrüsen und der Musculatur könnten wir experimentell entweder durch Zerstörung ihrer Verbindung mit dem Gehirn oder durch Untersuchung der localen Folgen ihrer Erregung näher treten — also durch mechanischen Ausschluss der Organe mit Hülfe der Exstirpation, durch chemische Ausschaltung (ermöglicht mit Hülfe toxischer Lähmung), durch biologische Exclusion mittels Nervendurchschneidung und Blutgefässunterbindung, bezw. mikroskopische Untersuchung und Prüfung der Funktionen (Wärmebildung, Stickstoffausscheidung etc.).

Da uns die Ausschaltung der Muskeln aus dem Einfluss des Nervensystems wegen der eigenthümlichen Einwirkung des Curare auf den Wärmehaushalt nur sehr schwierig ausführbar erschien, so versuchten wir, die Verbindung der grossen Unterleibsdrüsen mit den nervösen Centralorganen zu unterbrechen. Es handelte sich also um Durchschneidung der Nervi vagi und splanchnici.

Die Frage nach der Innervation von Leber und Pankreas erscheint mir noch nicht endgültig entschieden. In der Regel wird für den Menschen angenommen, dass Vagus und Splanchnicus die Nerven zuführen. Ob aber z. B. mit den Gefässen — etwa mit der Vena portae — noch andere Nerven aus anderen Gebieten (z. B. den sympathischen Fasern, die aus tieferen Theilen des Rückenmarkes entspringen als der Splanchnicus) zur Leber treten, ist, wenn auch unwahrscheinlich, doch nicht entschieden. Beim Präpariren

des Kaninchens sieht man, dass die Nervi vagi am Oesophagus leicht vollständig zu reseciren, dass die Nn. splanchnici mächtige Nerven sind, stärker als der Sympathicus, aus dem sie entspringen. Der Sympathicus ist in der Höhe der Niere so schwach, dass man ihn als grob makroskopisch unsichtbar bezeichnen darf, und erst durch Fasern vom Rückenmark, vielleicht auch von Ganglien aus, die in seinem Verlauf liegen, verstärkt er sich in der Höhe des Ureters wieder. Ich glaube demnach annehmen zu können, dass durch Vagus und Splanchnicus thatsächlich die Verbindung zwischen dem Gehirn und den grossen Unterleibsdrüsen im wesentlichen gegeben, dass sie nach Resection dieser Nerven zerstört ist.

Die Versuche, die Vagusdurchschneidung am Halse und den Wärmestich zu combiniren, misslangen. Wir hatten gehofft, vor dem Eintritt der Pneumonien die Temperatursteigerung beobachten zu können, aber die Thiere waren zu krank.

Erst durch folgende Versuchsanordnung kamen wir zum Ziel. Zuerst wurde auf der einen Seite der Vagus durchschnitten. Das Thier erholte sich schnell. Darauf wurde der Wärmestich gemacht und auf der Höhe der Hyperthermie die zweite Durchschneidung vorgenommen. Die Operation führte zu dem Resultate, dass sich die Hyperthermie trotz eines vorübergehenden Temperaturabfalles infolge der Abkühlung bei der Operation noch 16 Stunden hielt, und dann erst der tödtliche Temperaturabfall eintrat.

Indessen lag uns daran, die Vaguspneumonie zu verhindern. Deshalb schritten wir zur Resection der Nervi vagi am Oesophagus.

Diese Operation ist bereits vielfach ausgeführt worden [1]; ihre Beschreibung findet man in den unten citirten Abhandlungen. Dabei empfiehlt sich für das Kaninchen ein kleiner Handgriff, der die Operation wesentlich vereinfacht. Man zieht den Magen sanft herab, bis man den Oesophagus in seiner Scheide liegen sieht, und macht in deren rechte Hälfte einen kleinen Schlitz, aus dem sich der Oesophagus leicht mit einem stumpfen krummen Häkchen hervorziehen lässt. In der zurückbleibenden Scheide liegen fast alle Aeste dicht neben einander. Man fasst dieselbe mit einer Pincette, zieht sie hoch und kann mit einem Schnitt alle Aeste durchschneiden. Es bleibt höchstens übrig, am Oesophagus diesen oder jenen winzigen Zweig gesondert zu durchtrennen.

Mit der Durchschneidung der Vagi mussten wir die der Nervi splanchnici verbinden. Man hat diese Nerven entweder von der

1) S. z. B. Münzel, Du Bois' Archiv 1887. S. 129. — Krehl ebenda 1892. Suppl. S. 278.



Brusthöhle aus oder retroperitoneal vom Rücken her[1]) oder in der Bauchhöhle[2]) aufgesucht und durchtrennt. Wir haben die Resection der Nervi splanchnici von der Bauchhöhle aus vorgezogen.

Ploch und Vogt[3]) machten über die Durchschneidung in der Bauchhöhle kurze Angaben. Wir haben jedoch die Auffindung der Nerven (zumal auf der rechten Seite) ziemlich schwierig gefunden, so dass uns genauere Angaben vorher erwünscht gewesen wären. Die Abbildung in der Ploch'schen Dissertation und der Lamansky'schen Abhandlung[4]) sind für den descriptiven Anatomen sehr hübsch, für schnelle topographische Orientirung aber schwer zu verwerthen. Da die Operation auch zur Beantwortung anderer Fragen zu verwenden sein dürfte, und ihr Erfolg ganz wesentlich von der Technik abhängt, so beschreibe ich diese etwas genauer und füge zwei kleine, schematisch gehaltene topographische Abbildungen des Befundes hinzu.

Man benutzt zur Operation starke Thiere von mindestens 2 bis 2,5 Kilo Gewicht. Dabei dürfen sie nicht zu fett sein, weil sonst die Auffindung der Nerven erschwert ist. Man sieht die Splanchnici deutlich nur bei sehr guter Beleuchtung (diffuses volles Tageslicht). Findet man die Nerven aber nicht schnell, so ist die Sache von vornherein verloren. Einmal darf nämlich die Operation nicht lange dauern (im ganzen höchstens 30—35 Minuten), sonst überstehen die Thiere den Eingriff nicht. Und ferner wird beim Suchen mit Instrumenten das Peritoneum meist so schnell blutig imbibirt, dass man alsbald überhaupt nichts mehr sieht.

Wir haben unsere Thiere mit Chloroform narkotisirt; peinliches Einhalten der Asepsis ist natürlich nothwendig. Operateur und ein ihm vollständig zur Verfügung stehender Assistent müssen gut aufeinander eingeübt sein.

Der Hautschnitt erfolgt in der Mittellinie vom Ansatz des Processus ensiformis an etwa 8 cm lang nach der Symphyse zu.

Auf der linken Seite wird nun von der linken Hand des Assistenten der Magen mit den anliegenden Darmschlingen nach innen und oben, der frei bewegliche Darm mit der rechten Hand nach innen und unten gezogen. Man hat dann das Bild etwa wie in Figur 1 vor sich: oben begrenzt die Leber, median das Mesenterium (in dessen Mitte das Pankreas gelbröthlich hindurchschimmert), unten die Niere mit ihren grossen Gefässen das Operationsfeld. Von der Nebenniere ausgehend, findet man den Nerven ziemlich leicht, wenn man einem kleinen, direct nach oben verlaufenden Gefäss (das ein laterales Aestchen absendet) folgt. Etwa 1,5 bis 2,5 cm oberhalb der Nebenniere liegt dicht neben der Aorta, am lateralen Rande des vertebralen Zwerchfellschenkels die Resections-

---

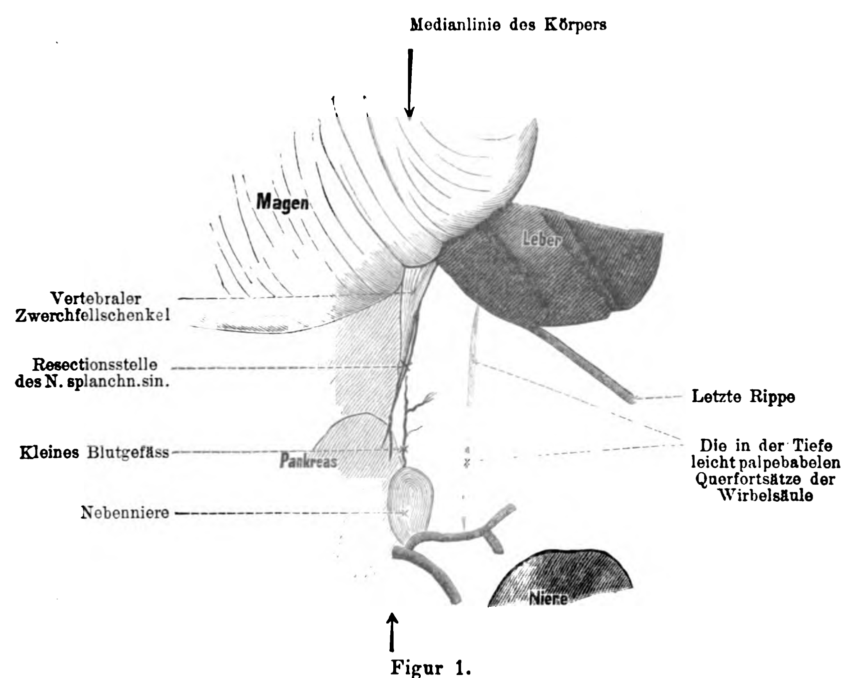
1) Asp, Bericht der Sächs. Gesellschaft der Wissenschaften, mathem. physik. Klasse. 1867. Bd. XIX.

2) Ploch, Ueber den Diabetes nach Durchschneidung des N. splanchnicus. Inaug.-Diss. Giessen 1863.

3) Vogt, Engelmann's Archiv für Physiologie 1898.

4) Lamansky, Zeitschrift für rationelle Medicin Bd. XXVIII. III. Reihe. 59 ff. 1867.

stelle. Um dieses Muskelbündel schlingt sich der Nerv herum, um zu den im Mesenterium liegenden Ganglienmassen zu treten. Weiter oben läuft man — ebenso wie auf der rechten Seite — Gefahr, das Zwerchfell zu verletzen und einige Sympathicusästchen nicht mit zu zerschneiden. Weiter unten beginnt der Nerv sich wieder aufzulösen.

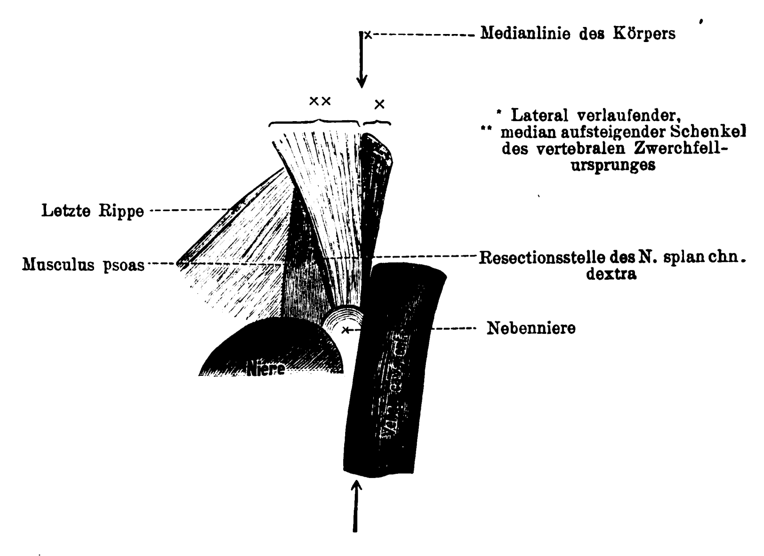


Figur 1.
(Schema für die Aufsuchung des linken Splanchnicus beim Kaninchen.)

Auf der rechten Seite ist der erste Griff der gleiche. Dann aber muss man auch die Leber hochheben, die hier das ganze Operationsfeld bedeckt (nöthigenfalls ist sie vorsichtig aus ihren, durch Cysticerkeneinwanderung bedingten Verwachsungen herauszulösen). Das Bild (Fig. 2) ist dann ähnlich wie links, doch wird die unter der Vena cava liegende Nebenniere erst sichtbar, wenn man dieses riesige Gefäss etwas nach links zieht. Den Splanchnicus sieht man leichter, wenn man an der Stelle, wo man ihn vermuthet, das Peritoneum mit dem Finger etwas nach aussen schiebt. Den Nerven habe ich hier öfters etwas mehr lateral verlaufen sehen. Die beste Resectionsstelle ist etwa 1 cm oberhalb des oberen Nebennierenpoles. Man sieht an dieser Stelle bisweilen den Nerven bereits durch die dünne aponeurotische Sehne des vertebralen Zwerchfellschenkels, der dem Musculus psoas aufliegt, hindurchschimmern. Da, wo er hervortritt, ist zugleich seine Umschlagsstelle um den genannten Pfeiler; hier macht sein Weg dann auch eine leichte Knickung.

Der Zug der haltenden Hand muss stärker nach oben als nach unten wirken. Wir können dem Operateur nicht rathen, selbst die Damschlingen

oder die Leber zurückzuhalten. — Die Hautwunde wird am besten (trotz der dünnen Bauchdecken) durch doppelte Etagennaht zugenäht, mit Watte und Collodium luftdicht verschlossen und zum Schutz gegen Wärmeverlust und Schmutz leicht verbunden. Man darf ja nicht den Thorax stärker comprimiren, weil sonst die Lungen leicht mehr oder weniger atelectatisch werden.



Figur 2.
(Schema für die Aufsuchung des rechten Splanchnicus beim Kaninchen.)

Den Wärmestich darf man nicht sofort anschliessen, denn die Thiere erholen sich sehr langsam. Es sind 2 bis 7 bis 10 Tage nöthig, bis die Temperatur wieder die Norm erreicht hat. Es muss gegenüber älteren und neueren Arbeiten die eigentlich selbstverständliche Forderung ausgesprochen werden, dass die Thiere nach einer eingreifenderen Voroperation erst vollständig wieder zur Normaltemperatur zurückgekehrt sind. Leider sind eine Anzahl sehr mühsamer Arbeiten infolge Nichtbeachtung dieser Elementarforderung nicht verwendbar. — Besonders deutlich geht die Berechtigung des Gesagten aus folgendem Protokollauszug hervor:

Ein kräftiges Thier (Nr. 35) mit Normaltemperatur von circa 39,7° wird am 13. Juli 1899 5 h. nachm. operirt. Dauer der Operation bis 5 h. 35 m. Es hat 5 h. 40 m. 37,1°; 7 h. weniger als 35,6°. — Am 14. Juli 11 h. 35,1°, 7 h. 36,4°. — 15. Juli 8 h. 36,1°, 9 h. 36,5°. — 16. Juli 10 h. 30 m. 37,3°, 7 h. 30 m. 37,2°. — 17. Juli 11 h. 38,4°, 7 h. 30 m. 38,9°. — 18. Juli 12 h. 38,4°, 19. Juli 12 h. 38,6°. — 20. bis 23. Juli 12 h. 39,4°. Erst jetzt hätte es also seine Normaltemperatur erreicht. Nun konnte der Wärmestich gemacht werden: am 24. Juli früh 10 h. erreichte seine Wirkung ihr Maximum in 40,3°, war aber schon am Abend desselben Tages verklungen: 7 h. 39,0°. — 25. Juli 8 h. 55 m. 38,9°. — Der Wärmestich wurde wiederholt; die Wirkung erreichte 1 h.

30 m. ihr Maximum mit 40,9°, war aber schon am gleichen Tage mit 39,4° verklungen. — In den nächsten Tagen schwankte die Temperatur zwischen 38,9° und 38,5°.

Aus dem Protokoll des Thieres Nr. 30 sei folgendes angeführt:

Gelbes Kaninchen (Nr. 30) von 2700 g Gewicht. 20. Juni 7 h. 30 m. 39,5°. — 21. Juni 11 h. 38,9°, 6 h. 15 m. 39,1°. — 28. Juni 6 h. 15 m. 39,1° Nahrungsentziehung. — 29. Juni 12 h. 38,8°, 12 h. 50 m. bis 1 h. 30 m. Operation: Vagus und Splanchnicus beiderseits resecirt. 1 h. 50 m. 36,2°, 5 h. 50 m. 35,8°. Es folgt allmähliche Erholung. 3. Juli 7 h. 39,3°, 12 h. 38,7°, 12 h. 45 m. bis 1 h. 5 m. Wärmestich beiderseits. 3 h. 15 m. 41,0°, 7 h. 41,2°, 9 h. 10 m. 40,6°. — 4. Juli 9 h. 45 m. 40,3°, 3 h. 40,2°, 7 h. 30 m. 39,8°. — 5. Juli 38,7 bis 38,5°.

Man sieht deutlich die mindestens 30 Stunden dauernde starke Wärmestichwirkung bei einem Thier, dem beide Vagi und Splanchnici in der Bauchhöhle durchschnitten sind.

Ich möchte hier einige Nebenbefunde anführen, die wir bei der doppelseitigen Vagus-Splanchnicus-Durchschneidung gemacht haben.

Anatomisch ist beim Kaninchen die Kleinheit des Splanchnicus im Verhältniss zu dem gangliösen Apparat auffallend, der in der Nähe der Nebennieren im Mesenterium liegt. Dass schwere Blutdruckstörungen nach der Operation eine grosse Rolle spielen, ist kein Zweifel: das leider erst beim letzten Thier durch Zufall beobachtete, sehr starke Wasserbedürfniss, die starke Einschränkung der normalen Urinabgabe (wir haben erst am 4. Tage trotz starker Wasseraufnahme am 3. Tage eine ganz geringe Menge wahrnehmen können, die übrigens keine reducirenden Substanzen enthielt), die geschilderte langsame Erhebung der Bluttemperatur sind wohl alles Angaben, die zu einer starken Blutdrucksenkung in Beziehung stehen dürften.

Vergleicht man diese anatomischen und physiologischen Erscheinungen, so kann man sich wohl kaum des Gedankens entwehren, dass der Blutdruck sich allmählich nach der Ausschaltung der centralen Einflüsse durch zunehmende Sicherheit in den Funktionen der genannten, demnach automatisch wirksamen Ganglienmassen wieder hergestellt hat.

Ueber die Wirkung auf die Organfunktionen der von den resecirten Nerven versorgten Partien ist nur wenig zu berichten. Der Koth war anhaltend weicher als normal, blieb beim Messen der Temperatur stark am Thermometer haften und zeigte in den ersten Tagen deutliche Schleimbeimengungen, die jedoch bald schwanden. Diese Störung ist kaum auf die Kost (frisches, nicht feuchtes Gras mit angefeuchtetem Brot) zurückzuführen, denn bei den Controlthieren blieb der Stuhl dadurch ungestört.

Ein ausgesprochener Durchfall ist nur einmal einen Tag lang intercurrent 13 Tage nach der Operation beobachtet worden. Die Thiere frassen meist schon am Ende des ersten Tages nach der Operation und waren, wenn sie überhaupt durchkamen, bereits während der ersten Tage ganz munter.

Die Zerstörung der nervösen Verbindungen zwischen Gehirn und grossen Unterleibsdrüsen verhindert nicht

die Entstehung der Hyperthermie nach dem Wärmestich. Daraus ergiebt sich, dass dieser Process also mindestens nicht ausschliesslich durch Leber und Pankreas vermittelt werden kann, wahrscheinlich sogar überhaupt nicht mit ihnen in Beziehung steht. Die Mehrzahl der nach Vagus- und Splanchnicusdurchschneidung gemachten Wärmestichversuche zeichnet sich allerdings durch eine etwas kürzere Dauer aus als normal; doch sahen wir auch typischen Verlauf und typische Dauer, wie der zweite Protokollauszug berichtet. Vorläufig lässt sich, bis eine grössere Zahl von Beobachtungen vorliegt, mit solch kleinem Unterschiede nichts anfangen, zumal das Eingreifende der Voroperation klar auf der Hand liegt.

Erfolgt die nach dem Wärmestich eintretende Erhöhung der Wärmeproduction nicht in den grossen Drüsen des Unterleibes, so bleiben als deren Entstehungsart meines Erachtens nur die quergestreiften Muskeln übrig, wie von vornherein am wahrscheinlichsten war. Es würden sich diese Organe als Ort der Wärmeproduction direct feststellen lassen, wenn man an sehr vorsichtig curaresirten Thieren, deren Temperatur im Wasserbad gleichmässig zu halten wäre, den Gaswechsel oder die Wärmeabgabe bestimmte. Die uns zur Verfügung stehenden pecuniären und technischen Mittel gestatteten diesen Versuch leider nicht.

IV. Das Verhalten der Stickstoffausscheidung bei der Wärmestichhyperthermie.

Das Verhalten des Eiweissumsatzes hat ein sehr grosses Interesse: sowohl im Fieber als auch nach künstlicher Ueberwärmung ist die Stickstoffausscheidung erhöht. Laufen nach dem Wärmestich die erhöhten Zersetzungen vorwiegend in den Muskeln ab, so ist eine Erhöhung der Eiweisszersetzung wenig wahrscheinlich. Aronsohn und Sachs haben die Frage untersucht, aber ihre Stickstoffzahlen sind an sich recht wechselnd und bedürfen ganz dringend einer erneuten Prüfung. Die Angaben von Girard[1]) sind zu kurz, als dass sie erörtert werden könnten.

Um jede Störung durch unregelmässige Nahrungsaufnahme zu vermeiden, haben wir unsere Thiere (starke männliche Exemplare) im Hungerzustande untersucht.

Den Harn gewannen wir 24 stündig durch Katheterisiren mit Nelatonkatheter und Ausspülen der Blase mit blutwarmer physiologischer Kochsalzlösung. Ausserdem haben wir in der Zwischenzeit einmal ohne Spülung katheterisirt. Auf diese Weise wurde spontanes Wasserlassen des Thieres in allen Fällen verhütet.

---

1) Girard, Archives de physiologie normale et pathologique. 1886 u. 1888.

Bei einem Thier injicirten wir aller 24 Stunden kurz nach dem Katheterisiren 25 ccm physiologischer Kochsalzlösung subcutan, um dadurch die Beschwerden der Nahrungs- und Wasserentziehung zu mildern. Ein Schaden für den Versuch ist daraus sicher nicht erwachsen. Die Stickstoffbestimmungen haben wir nach Kjeldahl ausgeführt.

TABELLE III.

Hungertag	N-Ausscheidung bei Thier		
	Nr. 17	Nr. 33	Nr. 36
[Wärmestich-wirkung]	+ 1,6° C.	+ 0,8° C.	+ 2,3° C.]
1.	1,0	—	—
2.	1,0	1,5	1,4
3.	1,1	2,1	1,4
4.	1,2	2,0	1,3
5.	1,3	1,9	1,7 Wärmestich 1,7
6.	1,5 Wärmestich	2,2 Wärmestich	1,6
7.	1,5	2,5	1,5
8.	1,7	2,2	—
9.	1,8	—	—
10.	1,8	—	—

Bei Nr. 36 ist der Wärmestich in der 8. Stunde des 5. Hungertages gemacht worden. Die N-Ausscheidung in den 7 Stunden vor dem Wärmestich betrug, auf 24 Stunden verrechnet, 1,71, in den nächsten 17 Stunden ebenso berechnet 1,77; in den ersten 7 Stunden des 6. Hungertages 1,72, gleichfalls entsprechend reducirt.

Vergleichen wir die durchschnittliche 24 stündige Stickstoffausscheidung der letzten 3 Tage vor dem Wärmestich mit der gleichen Menge der auf den Eingriff folgenden 2 Tage, so finden wir eine absolute Zunahme von 20, 15, bezw. höchstens 13 Proc. Bei Aronsohn und Sachs ergiebt sich dementsprechend für die unseres Erachtens allein verwendbaren Versuche vom 5.—14. Februar und 20. Januar bis 13. Februar 27, bezw. 5 Proc. Nun aber hatten die genannten Forscher in dem letzten Versuch bei dem Wärmestich vom 8. Februar (also 7 Tage vor dem Tode und vor einer Periode von 2 Tagen mit bedeutend niedrigerer N-Ausscheidung) einem Temperaturabfall von 39,5° auf mindestens 38,8° (das mitgetheilte Protokoll sagt das leider nicht) mit einer Steigerung der Stickstoffausscheidung von 41 Proc. gegen die Norm.

Somit lässt sich sagen, wenn wir die Versuchsergebnisse von Aronsohn und Sachs und von uns zu Grunde legen: der Stich

in den Streifenhügel steigert den Eiweisszerfall, indessen absolut und relativ nur in geringem Grade. Da nun die Temperatur der Thiere ebenfalls in die Höhe geht, so muss allein schon dadurch der Stickstoffgehalt des Harnes wachsen; unsere Kenntnisse genügen meines Erachtens noch nicht, um den darauf fallenden Antheil der Eiweisszersetzung mit Sicherheit einzuschätzen. Soviel ich beurtheilen kann, würden sich die von uns gefundenen Zahlen für die Stickstoffsteigerung mindestens zum grossen Theil auf die Erhöhung der Temperatur zurückführen lassen. Wenn wir dazu bedenken, dass Körpergewebe durch den Eingriff zerstört wird, sowie dass die erheblichen Anforderungen an die Wärmeproduction hungernde kleine Thiere treffen, so wird die Steigerung der Eiweisszersetzung als ausserordentlich unbedeutend erscheinen. —

Von grosser Bedeutung, namentlich auch wegen des Vergleiches unseres Zustandes mit dem fieberhaften, erscheint uns die Frage: welche Art von Substanzen wird bei der erwähnten Steigerung der Wärmeproduction aufgebraucht? Erfolgt dieselbe, etwa wie beim Fieber in erster Linie auf Kosten von Eiweiss?

Die so geringe Erhöhung der Stickstoffausscheidung, welche wir beobachteten, macht diese Annahme schon höchst unwahrscheinlich. Wir haben jedoch, um vollkommen sicher zu gehen, in Versuch Nr. 36 gleichmässig den Eiweissumsatz und die gesammte Wärmebildung bestimmt. Das Thier producirte auf der Höhe der Wärmestichwirkung in 24 Stunden 47,5 Cal. mehr als während des gesunden Zustandes. Dabei schied es höchstens 0,3 g Stickstoff mehr aus als in der Norm. Durch diese 0,3 g Stickstoff würden 7,5 Cal. gedeckt werden. Also 40 Cal. der Mehrzersetzung entstehen durch den Zerfall stickstofffreier Substanz. Dass diese Schlussfolgerung etwa durch eine Stickstoffretention hinfällig gemacht werden könnte, ist ausgeschlossen; eine Mehrausscheidung von Stickstoff am zweiten oder dritten Tag nach dem Wärmestich fand ja nicht statt.

Die so wichtige Wittkowsky'sche Beobachtung, dass der Kohlensäuregehalt des Blutes nach dem Wärmestich nicht wesentlich vermindert wird, passt ausgezeichnet zu unseren Versuchsergebnissen, denn eine stärkere Erhöhung der Eiweisszersetzung führt bekanntlich zu reichlicherem Auftreten saurer Producte.

Ganz sicher erfolgt nach dem Wärmestich — und das ist wiederum ein wichtiger Gegensatz zum fieberhaften Zustand — die Erhöhung der Wärmeproduction nur zum allerkleinsten, zu einem ganz bedeutungslosen Theil auf Kosten von Eiweiss.

V. Zusammenfassung.

Der nach den Vorschriften von Richet, Aronsohn und Sachs ausgeführte Hirnstich erzeugt am Kaninchen eine sofort beginnende Steigerung der Wärmeproduction und eine nicht entsprechende Vergrösserung der Wärmeabgabe. Dadurch wächst die Eigentemperatur des Thieres.

Während der Periode des Temperaturanstieges weisen Leitung und Strahlung von seiten der Haut die gleichen absoluten Werthe auf wie in der Norm, die Wasserverdampfung ist auch hier schon gesteigert (vergl. S. 202).

Nach einigen Stunden wird ein stationärer Zustand erreicht; Production und Abgabe von Wärme sind auf dieser Acme grösser als in der Norm und einander gleich, die Temperatur des Thieres bleibt annähernd unverändert. Zwischen der absoluten Steigerung der Eigenwärme und der Intensität der Wärmeproduction besteht ein Parallelismus.

Nach einer gewissen, in verschiedenen Fällen verschiedenen Zeit sinken Production und Abgabe von Wärme wieder in gleichem Grade: die Temperatur des Thieres geht zur Norm zurück.

Während der Wärmestichhyperthermie wirken Veränderungen der Aussentemperatur auf das Thier nicht anders als in der Norm. Eine Temperatur von 0^0 genügt noch nicht, die Wärmestichhyperthermie völlig zu beseitigen. Die durch Unterstützung der Ausstrahlung herabgedrückte Temperatur steigt bei Ueberbringung des Thieres in Zimmerwärme wieder zu der dem betr. Stadium der Wärmestichwirkung entsprechenden Höhe an.

Die erhöhte Wärmeproduction findet in den Muskeln und im wesentlichen auf Kosten stickstofffreier Substanz statt; sie tritt ein, ohne dass wir von aussen an den Muskeln der Thiere irgend etwas besonderes zu sehen vermögen.

Eine sichere Deutung der Erscheinungen ist zunächst noch nicht möglich. Man könnte sich zwei Vorstellungen bilden. Beide gehen davon aus, dass die sogenannten wärmeregulirenden Apparate des Kaninchens mit der bei dem Wärmstich verletzten Hirnstelle nicht identisch sind. Das schliessen wir daraus, dass die jeweilige Temperaturlage gegenüber Einflüssen der Umgebungstemperatur genau so gut gewahrt wird wie in der Norm (es wird weiter vor allem nothwendig sein, das Verhalten von Thieren nach dem Hirnstich gegen Steigerung der Wärmeproduction innerhalb ihres Organismus festzustellen). Ausserdem machen es andere Erfahrungen wahrscheinlich, dass jene regulirenden Vor-

richtungen in tieferen Theilen des Centralnervensystems liegen, z. B. reguliren Thiere ohne Grosshirn ihre Eigenwärme, und Vögel können während des gleichen Zustandes sogar Fieber bekommen.

Beim Wärmestich treten nun die zwei genannten Erregungen in den wärmeregulirenden Apparaten des Mittelhirns und der tiefer gelegenen Theile des Centralnervensystems zu den gewöhnlichen, durch centripetale Reize und deren Reflexwirkung veranlassten hinzu; sie superponiren sich.

Hierbei ist die Erregung der Production viel stärker und nachhaltiger als die der Abgabe. Sie überdauert vielleicht sogar die Hyperthermie; die Abgabe ist schon vor deren Abklingen normal geworden. Im besonderen wird der Abfall der Temperatur nicht durch absolutes Ueberwiegen der Abgabe über die Production bewirkt, sondern mittels Verminderung der noch deutlich vermehrten Production und Compensation der Mehrbildung durch mässige Erhöhung der Abgabe über die Norm. So betrugen beim Thier Nr. 4 Wärmeproduction und Abgabe am 4. Tage (auf 1 Kilo Thier verrechnet) bei normaler Temperatur 112 Proc. der Norm; während bei Thier Nr. 1 am ersten Tage auf der Acme 118 Proc. der Production verbunden mit der bekannten Störung der Abgabe genügten, eine Temperatursteigerung von 1° C. zu bringen.

Bis hierher dürften wir uns auf sicherem Boden bewegt haben. Jetzt kommen wir aber in das Gebiet der Vermuthungen. Wir wagen es trotzdem, die Frage weiter zu discutiren, weil wir in der Hypothese (um einen ähnlichen Ausdruck wie Claude Bernard[1]) zu gebrauchen) ein Hülfsmittel der Forschung betrachten, denn sie treibt uns zu weiterer Untersuchung an und sucht Bestätigung im Experimente.

Die erste Vorstellung zur Deutung der Erscheinungen würde annehmen, dass von der Stelle des Hirnstiches zwei Erregungen auf jene regulirenden Apparate ausgehen, die eine im Sinne einer Steigerung der Wärmeproduction, die andere im Sinne einer Verminderung der Abgabe. Diese beiden Erregungszustände superponiren sich zu den gewöhnlichen, von der Peripherie her in den regulirenden Apparaten ausgelösten Vorgängen.

Die Schwierigkeit liegt bei dieser Hypothese in der eigenthümlichen Verknüpfung der genannten Erregungszustände. Immerhin brauchen wir nicht im geringsten zu dem Gedanken eines Fiebercentrums zu greifen, das an der Stelle des Wärmestichs läge. Vielmehr genügt die theoretisch ganz gut vorstellbare, dicht benachbarte Lage von verschiedenen Apparaten der Wärmeregulation, um die Gleichzeitigkeit der Erregungen zu erklären.

Anhaltspunkte zu dieser Vermuthung könnten uns die oft recht verschiedenen Erfolge des Wärmestichversuches geben: bisweilen bekommt

1) Claude Bernard, Vorlesungen über thierische Wärme u. s. w. Uebersetzt von Schuster. Leipzig F. C. W. Vogel. 1876. S. 20.

man bei Verletzung des Streifenkörpers in der Nähe der Wärmestichstelle deutlichen Temperaturabfall. In einem Falle von beiderseitigem Wärmestich habe ich eine allerdings nur 10 Minuten dauernde, aber geradezu riesenhafte Erweiterung der Ohrgefässe beobachtet; wir können also vorwiegende oder gar ausschliessliche Erhöhung der Wärmeabgabe von hier aus erregen. Die Dauer der Wärmestichhyperthermie ist ganz verschieden und von ihrer Höhe durchaus nicht stets abhängig: starke Hyperthermien können sehr schnell ablaufen. Besonders schwankend ist die Dauer des Anstieges. Sollte dies nicht in dem verschiedenen Grad der Erregung dieser oder jener Funktion des wärmeregulirenden Apparates bedingt sein?

Diese Schwankungen von Production und Abgabe können wir aber nur calorimetrisch feststellen; das Thermometer ist dazu durchaus unzureichend. Es ergiebt sich die Forderung, den Streifenkörper systematisch sammt seiner Umgebung (und weiterhin das ganze Centralnervensystem) abzusuchen auf seine calorischen Wirkungen. Denn wir dürfen vermuthen, dass die einzelnen Stellen ganz verschieden auf die einzelnen Seiten der Wärmeregulation wirken. Und es ist ganz gut denkbar, dass sich die Wärmestichstelle nur durch ihre anatomische Lage in der Weise auszeichnet, dass von ihr gleichzeitig zwei dicht benachbarte, beim Wärmestich durch Druck gereizte Stellen in Erregung versetzt werden, von denen die eine im Sinne der Erhöhung der Production, die andere im Sinne der Verminderung der Abgabe wirkt.

Eine zweite Vorstellung lässt von der Stelle des Hirnstiches nur eine Erregung auf die regulirenden Vorrichtungen ausgehen. In diesen wird dadurch eine Erhöhung der Wärmeproduction und eine nicht entsprechende Vermehrung der Wärmeabgabe ausgelöst.

Erleichtert diese Vorstellung die Betrachtung der Vorgänge am Ort der Hirnläsion, so erwachsen ihr andererseits Schwierigkeiten für die Erklärung der Thatsache, dass in dem Wärmeregulationsapparate, den wir doch weit im Centralnervensystem verbreitet annehmen müssen, Wärmeabgabe und Production durch einen einzigen Reiz — gleichsam electiv — in einen so eigenthümlichen Erregungszustand gerathen.

Hatte die erste Vorstellung eine anatomische Stütze, so hat die zweite eine physiologische: Die gekennzeichneten beiden Erregungszustände stehen vielleicht zu einander in näherer funktioneller Beziehung, als man a priori annehmen sollte, sie treten öfters gleichzeitig in Action auf einen einzigen Reiz, nämlich beim Kältereiz. Auch hierbei steht sicher die Production an erster Stelle.

Welche Vorstellung man auch annehmen möge: auf jeden Fall erfolgt die Steigerung der Wärmeproduction in genau der gleichen Weise wie die chemische Wärmeregulation (Rubner) nämlich durch eine Reizung der Muskeln, ohne sichtbare Contraction (durch Pflüger's chemischen Tonus) und auf Kosten stickstofffreier Substanz. Diese Uebereinstimmung in Art und Ort der Wärmebildung stützt wiederum die Annahme, dass die Erhöhung der Wärmeproduction nach dem Hirn-



stich auf Erregungsvorgänge in den wärmeregulirenden Apparaten zurückzuführen sind, weil, soviel wir wissen, nur von diesen aus jener so merkwürdige chemische Tonus erregt wird.

Versucht man zum Schluss einen Vergleich zwischen den discutirbaren Theilerscheinungen von Wärmestichhyperthermie und Fieber anzustellen, so ergiebt sich eine Uebereinstimmung in der merkwürdigen Verknüpfung von Steigerung der Wärmeproduction und nicht entsprechend erhöhter Wärmeabgabe; ein Unterschied im Brennmaterial, das die erhöhte Wärmebildung ermöglicht: beim Fieber sind es stickstoffhaltige, bei der Wärmestichhyperthermie stickstofffreie Substanzen.

Der Erregungszustand der wärmeregulirenden Apparate, welcher der genannten Uebereinstimmung zu Grunde liegt, wird beim Wärmestiche durch mechanische Reizung einer bestimmten Stelle des Grosshirns, im Fieber durch chemische Momente erzeugt, die jene Vorrichtungen wohl direct angreifen. Mit Entstehung und Wirkung dieser Gifte ist aber noch eine ganze Reihe von Erscheinungen verbunden, welche den Folgen des Wärmestichs natürlich fehlen müssen: ich nenne nur die Steigerung des Eiweisszerfalles, die Wirkung von sauren Körpern und Hydratationsproducten des Eiweissmoleküls, sowie alles, was sonst noch mit Infection und Intoxication zusammenhängt. Dagegen werden die reinen Folgen der Hyperthermie ihm natürlich eigenthümlich sein.

Mit dem Bestehen von Infection und Intoxication in dem einen, ihrem Fehlen im anderen Falle hängt wohl auch der Unterschied des verbrauchten Brennmaterials zusammen. Er scheint uns kein principieller zu sein; doch können wir darauf nicht ausführlich eingehen, weil das eine zusammenhängende Erörterung der Wärmeproduction im Fieber erfordern würde. Offenbar ist diese kein einheitlicher Vorgang. Sicher erfolgt sie in den verschiedensten Organen durch eine Zersetzung von Zellmaterial, welche die das Fieber hervorrufenden Stoffe veranlassen. Wenn ausserdem noch vom Centralnervensystem hervorgerufene Erregungszustände in den Muskeln hinzukommen, so wäre es denkbar, dass sie unter den gegebenen Umständen auf Kosten von Eiweiss stattfinden, weil das durch die pyrogenen Stoffe zerstörte Zellmaterial so reichlich zur Verfügung steht. Indessen sind auch andere Vorstellungen möglich und nur weitere Beobachtungen entscheidend.

XII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber das Vorkommen der Milchsäure im thierischen Organismus mit Berücksichtigung der Arsenvergiftung.

Von

Dr. **Kurata Morishima.**

Es ist eine bekannte Thatsache, dass das Glykogen, welches bei normalen Ernährungszuständen einen constanten Bestandtheil der Leber bildet, unter gewissen Umständen aus derselben verschwindet. Da diese Substanz als Reservematerial für den Stoffwechsel angesehen werden kann, so ist ihr Verschwinden beim Hungerzustande leicht verständlich. In ähnlicher Weise lässt sich auch der Glykogenschwund nach starkem Abkühlen, bei Fieberzuständen und bei starker Körperarbeit erklären. Aber man begegnet Schwierigkeiten, wenn man nach Gründen sucht, welche das bei gewissen Vergiftungen zu beobachtende rasche Verschwinden des Glykogens auch aus den Lebern von sehr gut ernährten Thieren verursachen.

Eine derartige Wirkung wird von Arsen, sowie von Antimon und Phosphor zum erstenmal von Saikowsky[1]) erwähnt. Er vergiftete Kaninchen Tage lang durch kleine Arsendosen per os und constatirte danach regelmässig eine Verminderung, oft aber eine totale Abwesenheit des Leberglykogens, und zwar schon vor der Fettablagerung in der Leber und selbst, wenn die Thiere dem Aussehen nach gesund waren.

Diese Angabe Saikowsky's konnte Luchsinger[2]) bestätigen und gelangte zu der Meinung, dass mit der Erkrankung der Leber-

---

1) Saikowsky, Ueber die Fettmetamorphose der Organe nach innerlichem Gebrauch von Arsen u. s. w. Virchow's Archiv Bd. XXXIV. S. 73. 1865. Vgl. auch die Arbeiten desselben Autors: Zur Frage über die Arsenikwirkung. Centralblatt f. die medicin. Wissensch. 1865. S. 353 und: Zur Diabetesfrage. Ebenda S. 767.

2) Luchsinger, Experimentelle und kritische Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens. Dissert. Zürich 1875. S. 86.

zellen auch die glykogenbildende Funktion derselben durch die Arsenwirkung gestört sei, denn Zuckerinjectionen riefen bei den Vergiftungen mit arseniger Säure eine deutliche Glykosurie hervor, während Lebern und Muskeln total glykogenfrei gefunden wurden. Dass aber das Verschwinden des Leberglykogens durch die Störung der glykogenen Funktion allein nicht erklärt werden kann, zeigen die Versuche von Rosenbaum.[1]) Während die Beobachtungen von Saikowsky und Luchsinger sich nur auf langsame Arsenvergiftungen, die sich auf mehrere Tage erstreckten, bezogen, hat Rosenbaum durch rasch verlaufende Vergiftungen durch subcutane Gabe der arsenigen Säure manchmal schon nach 4 bis 5 Stunden der Vergiftung bei gut gefütterten Katzen stets einen totalen Schwund des Leberglykogens erzielt. Es handelt sich in diesen Fällen offenbar um eine rasche Zersetzung oder Umwandlung des Glykogens und nicht allein um eine Störung der glykogenen Funktion der Leberzellen.

Rosenbaum hat ferner gezeigt, dass die Körpertemperatur die stündlich in ano beobachtet wurde, während der Arsenvergiftung stets eine deutliche Erniedrigung erleidet. Diese Thatsache weist wohl auf eine Herabsetzung des Gesammtstoffwechsels hin und steht zu dem rapiden Verschwinden des Glykogens im Gegensatz. Es liegt daher näher, hier an die Umwandlung des Glykogens in irgend einen ihm nahestehenden Körper, wie z. B. in Milchsäure, als an eine vollständige Oxydation zu denken.

Aus den Versuchsdaten Rosenbaums geht ausserdem hervor, dass der Zucker bei der Arsenvergiftung weder im Blut, noch in der Leber vermehrt ist.

Andererseits hat H. Meyer[2]), von der Idee ausgehend, dass der bei der Vergiftung mit Arsenik, Eisen und einigen anderen Stoffen beobachtete ausserordentlich niedrige Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes, welcher zu der mühsamen und geschwächten Respiration, sowie auch zu der dunkel venösen Farbe des Blutes im Gegensatze steht, von einer Herabsetzung der Blutalkalescenz herbeigeführt und die letztere wahrscheinlich durch organische Säuren, die als Producte unvollständiger Oxydation aufzufassen wären, hervorgerufen sei, seine Aufmerksamkeit auf den Milchsäuregehalt des

1) Rosenbaum, Untersuchungen über den Kohlehydratbestand des thierischen Organismus nach Vergiftung mit Arsen u. s. w. Dissert. Dorpat 1879.

2) Hans Meyer, Studien über die Alkalescenz d. Blutes. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmokol. Bd. XVII. S. 304. 1883.



Blutes bei der Arsenvergiftung gerichtet. Da H. Meyer's Untersuchung zu meinen weiter zu erwähnenden Versuchen in naher Beziehung steht, so möchte ich hier etwas genauer auf seine Resultate eingehen.

Die Darstellungsmethode der Milchsäure aus Blut, welche H. Meyer bei seiner Untersuchung befolgt hat, ist folgende: Das Blut wird direct aus der Arteria carotis in siedender concentrirter Glaubersalzlösung aufgenommen, unter Zusatz weniger Tropfen HCl gekocht, filtrirt, der Rückstand mit viel heissem Wasser ausgezogen und die eingeengte Flüssigkeit mit Schwefelsäure angesäuert und mit Aether mehrmals ausgeschüttelt. die vereinigten Aetherportionen mit wenig Wasser gewaschen, langsam verdunstet und der Rückstand endlich auf die Säure untersucht.

H. Meyer konnte bei wiederholter Untersuchung des normalen Pferde-, Kalbs- und Hundeblutes niemals nachweisbare Spuren von Milchsäure finden. Sein erster Versuchshund erhielt 4 Tage lang subcutan je 0,01—0,03 arsensaures Natron. Aus 200 g Blut, welches am 4. Tage von dem Thiere entnommen wurde, wurde nach dem angegebenen Verfahren circa 0,1 g einer syrupösen, stark sauer reagirenden Substanz gewonnen. Das daraus nach Behandeln mit Thierkohle durch Kochen mit Zinkoxyd erhaltene und umkrystallisirte, schwer lösliche Zinksalz zeigte die charakteristischen Formen des milchsauren Zinks und gab bei der Zinkoxydbestimmung einen genau mit dem letzteren übereinstimmenden Werth (gefunden: 33,54 Proc., berechnet: 33,33 Proc.).

Der 2. Hund wurde morgens mit 0,05 Arsen vergiftet und nachmittags, nachdem deutliche Abnahme der Kohlensäure im Blute durch Gasanalyse constatirt worden war, verblutet. Aus 600 g Blut wurde circa 0,8 g Syrup gewonnen, der ebenfalls die charakteristichen Krystalle des milchsauren Zinks lieferte. Diese Krystalle waren in circa 60 Theilen kaltem, viel weniger heissem Wasser, gar nicht in absolutem Alkohol löslich. Die bei 16° C. gesättigte 1,71 procent. Lösung des Zinksalzes ergab keine Circumpolarisation. Bei der Krystallwasserbestimmung verloren die Krystalle im Durchschnitte 17,88 Proc. ihres Gewichtes (berechnet für fleischmilchsaures Zink 12,90 Proc. und für gährungsmilchsaures Zink 18,18 Proc. H_2O.)

H. Meyer kommt auf die Eigenschaften des Zinksalzes, seine geringe Löslichkeit in Wasser, den hohen Krystallwassergehalt und den Mangel an Circumpolarisation gestützt, zu dem Schlusse, dass er zweifellos optisch inactive, sogenannte Gährungsmilchsäure in der Hand gehabt habe.

Araki[1]) konnte nachweisen, dass der Harn mit Arsen vergifteter Kaninchen und Hunde regelmässig Milchsäure enthält. Weil das von ihm aus dem Kaninchenharn dargestellte Zinklactat zwar in kaltem Wasser ziemlich leicht löslich und selbst in absolutem Alkohol nicht unlöslich war, doch in einprocent. Lösung keine Circumpolarisation zeigte und einen Krystallwassergehalt aufwies, der weder für Fleischmilchsäure noch für Gährungsmilchsäure sprach (gefunden im Mittel 13,14 Proc.), sagt er wörtlich: „wenn es nicht unwahrscheinlich ist, dass bei der genannten Vergiftung zunächst Gährungsmilchsäure im Blute gebildet und dann dieselbe in anderen Organen erst in die active Form umgewandelt wird, wie H. Meyer behauptet, so ist die Möglichkeit auch nicht ausgeschlossen, dass beide Säuren gleichzeitig im Urine auftreten".

Bekanntlich wurde bis jetzt in thierischen Organismen, abgesehen von Verdauungskanal und Hirnsubstanz, immer nur eine optisch active und zwar rechtsdrehende, die sogenannte Para- oder Fleischmilchsäure angetroffen. Die optisch inactive Gährungsmilchsäure wurde zwar im Muskel[2]), aber nur in unbedeutender Menge und auch nicht ohne Zweifel nachgewiesen.[3]) Die Fleischmilchsäure wird von der Mehrzahl der neueren Forscher als ein Product der Eiweisszersetzung angesehen und hat daher vielleicht keine besondere Beziehung zum rapiden Schwund des Leberglykogens bei Arsenikvergiftung. Die Gährungsmilchsäure ist dagegen ein directes Derivat der Kohlehydrate, und wir müssen also zunächst unser Augenmerk auf das Vorkommen dieses abnormen Bestandtheiles in der Leber bei Arsenikvergiftung richten. Ich habe mich daher auf Veranlassung von Herrn Prof. Boehm damit beschäftigt, zu untersuchen:

1. Wie es sich mit dem Gehalte der normalen Leber gut gefütterter Thiere an Milchsäure verhält.

2. Ob sich Gährungsmilchsäure oder Paramilchsäure in der Leber unter den Bedingungen nachweisen lässt, welche eine rasche Abnahme des Leberglykogens post mortem oder intra vitam (bei der Arsenvergiftung) herbeiführen.

---

1) Araki, Beiträge zur Kenntniss der Einwirkung von Phosphor und von arseniger Säure u. s. w. Zeitschrift für physiol. Chemie Bd. XVII. S. 331. 1893.

2) Heintz, Ueber die Natur der Milchsäure des Fleisches. Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. CLVII. S. 314. 1871.

3) Vgl. Siegfried, Ueber die Aethylenmilchsäure. Bericht der Deutsch. chem. Gesellschaft Bd. XXII. S. 2711. 1889.

3. Sollten neben den Untersuchungen der Leber auf Milchsäure solche des Blutes und der anderen Organe ausgeführt werden.

I. Milchsäuregehalt der normalen Leber.

Während in anderen Geweben und Organen wie Blut und Muskel die Fleischmilchsäure als constanter Bestandtheil gefunden wurde, fehlt meines Wissens, abgesehen von den Angaben von Salomon[1]), der einmal in der Leber eines an lienaler Leukämie verstorbenen Mannes Milchsäure nachgewiesen hat, und von Wissokowitsch[2]), der im durch überlebende Leber geleiteten But und Serum eine deutliche Vermehrung der Milchsäure und sogar in der durch die Leber durchgespülten Kochsalzlösung eine Menge von Milchsäure constatirte, eine nähere Angabe über den Milchsäuregehalt der Leber. Ich untersuchte also zunächst normale Kaninchen-, Katzen- und Hundelebern auf Milchsäure und konnte jedesmal eine wägbare Menge des milchsauren Zinks daraus darstellen, so dass die Milchsäure als ein normaler Bestandtheil der Leber betrachtet werden muss.

Es werden bei der Milchsäurebestimmung zweierlei Methoden zur Extraction der Gewebe vorgeschlagen, nämlich Extraction mit Wasser oder Extraction mit Alkohol. Welche von beiden Methoden den Vorzug hat, scheint von der Beschaffenheit der Gewebe abzuhängen. Die Untersuchung von Heffter[3]) lehrt z. B., dass die Milchsäure aus frischen Muskeln durch Alkohol besser als durch Wasser extrahirt wird, während dieser Unterschied bei starren Muskeln kaum vorhanden ist. Ich habe zunächst die Alkoholmethode angenommen, d. h. die frisch von verbluteten Thieren entnommenen Lebern wurden rasch zerschnitten, in 96 procent. Alkohol hineingeworfen, nach einmaliger Erneuerung von Alkohol und übernächtigem Stehen von Alkohol getrennt, Lebermasse und Extracte gesondert auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft und die vereinigte fein zerriebene Masse in Soxhlet'schen Extractionsapparaten mit 96 procent. Alkohol 2 Tage lang extrahirt. Um etwaige vorhandene freie Milchsäure von der gebundenen getrennt zu bestimmen, wurde in einigen

1) Salomon, Ueber die Verbreitung und Entstehung von Hypoxanthin und Milchsäure. Zeitschrift für physiol. Chemie Bd. II. S. 65. 1878.

2) Wissokowitsch, Die Gewinnung der Milchsäure aus der künstlich durchbluteten Leber. Du Bois-Reymond's Archiv f. Physiologie. 1887. Suppl.-Band. S. 91.

3) Heffter, Ueber das Verhalten der Milchsäure im Muskel bei der Todtenstarre. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVIII. S. 447. 1897.

Versuchen das getrocknete Pulver zuerst 2 Tage lang mit Aether dann 2 Tage lang mit Alkohol extrahirt. Der ätherische und alkoholische Extract wurden nach Entfernung des Alkohols, resp. des Aethers mit wenig Wasser aufgenommen und weiter zur Darstellung der Milchsäure bearbeitet.

Nachdem ich mich durch zwei vergleichende Versuche (s. u. Versuch IX u. X) davon überzeugt habe, das diese zeitraubende Methode bei der Leber keinen Vorzug vor der Wasserextractionsmethode bietet, wandte ich bei späteren Versuchen die letztere an. Die Wassermethode war besonders vortheilhaft bei den Katzenlebern, die nach der Eintrocknung noch sehr schwer zu zerreiben waren. Sie besteht darin, dass die frische Leber durch die Fleischhackmaschine zerkleinert, zweimal mit 4—5 Litern Wasser in einem Papin'schen Topf, je 2 Stunden lang gekocht, die vereinigten Auszüge eingeengt, — ein Theil der Auszüge wurde eventuell zur Glykogen- und Zuckerbestimmung benutzt — mit Alkohol gefällt, filtrirt, das Filtrat zur Verjagung von Alkohol eingedampft, mit wenig Wasser aufgenommen und weiter auf Milchsäure untersucht wurde.

Der mit Wasser aufgenommene Rückstand, sei es vom Aether- oder Alkoholextract oder vom Wasserextract, wurde mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht und zur Entfernung der Fette vier- bis sechsmal mit erneuten Mengen von Aether ausgeschüttelt. Die Lösung wurde dann mit Ueberschuss von Phosphorsäure ausgesäuert, mit Natriumsulfat gesättigt und achtmal mit dem acht- bis zehnfachen Volum Aether je 1 Stunde mittels eines mit einer Wasserturbine verbundenen Schüttelapparates geschüttelt. Die vereinigte Aethermenge wurde zur Abscheidung von Wassertropfen über Nacht stehen gelassen, abgegossen, destillirt und aus dem mit Wasser aufgenommenen Rückstand durch Kochen mit Zinkcarbonat das Zinksalz bereitet, welches im Exsiccator über Chlorcalcium zur Krystallisation gebracht und bis zur Gewichtsconstanz getrocknet wurde. (Ich habe eine abgewogene Menge des lufttrockenen Zinkparalactates 6 Tage lang über Chlorcalcium stehen gelassen und konnte dabei keine Gewichtsabnahme constatiren.)

Die Zinklactatkrystalle, die in den meisten Fällen gelblich gefärbt waren, zeigten zweierlei Formen, strahlig angeordnete, feine glänzende Nadeln und gedrungene Prismen. Es scheint aber diese Verschiedenheit der Krystallformen nicht von der Natur der Substanz, sondern bloss von den Umständen bei der Krystallisation abzuhängen.

Es sei noch die Bemerkung vorangeschickt, dass die Katzen und der Hund vor Anstellung des Versuches 3—4 Tage lang mit viel

Fleisch gefüttert wurden und eine deutliche Zunahme des Körpergewichtes (150—300 g) aufwiesen. Ausserdem wurden die Thiere ohne jede anderweitige Eingriffe durch einen Schnitt in den Hals rasch verblutet, da von verschiedenen Seiten angegeben worden ist, dass mancherlei Momente wie Muskelanstrengung[1]) und Narkose[2]) eine Veränderung des Milchsäuregehaltes bewirken können.

Die Resultate der Milchsäurebestimmungen in normalen Lebern waren folgende:

TABELLE I.

Nummer	Thier	Gewicht des Thieres in g	Gewicht der Leber in g	Gewicht der angewandten Lebern in g	Angewandte Methode	Milchsaures Zink gefunden in g	Milchsaures Zink auf ganze Leber berechnet	Milchsaures Zink in Proc.
1	Kaninchen	2200	70	70	Alkohol	0,1147	0,1147	0,164
2	=	2500	86	86	=	0,0511[3])	0,0511	0,059
3	=	3000	98	98	=	0,1593	0,1593	0,162
4	Katze	2520	107	53,5	Wasser	0,1038	0,2076	0,194
5	=	2250	83	66,4	=	0,1096	0,1370	0,165
6	Hund	5350	140	112	=	0,1901	0,2366	0,169
7	Katze	3200	125	60	=	0,1477	0,3075	0,246
8	=	2800	82	36,8	=	0,0587	0,1308	0,159
9[4])	Kaninchen	2700	86	33,6	=	0,0773	0,1979	0,230
10	Hund	10500	259	62,4	=	0,1231	0,5109	0,197
11	Katze	3100	89	28,8	=	0,0523	0,1612	0,181

Behufs weiterer Untersuchung wurde das Zinklactat durch Thierkohle gereinigt und aus Wasser umkrystallisirt.

1. 0,2253 g lufttrockener Substanz verloren bei 105° C. bis zur Gewichtsconstanz getrocknet 0,0295 g entsprechend 13,09 Proc. Krystallwasser.

2. 0,1514 g wasserfreier Substanz in 10 ccm Wasser gelöst und in 200 mm langem Rohre beobachtet, zeigten eine Drehung von 0,23° nach links, was eine specifische Rotation von 7,59° ergiebt.

3. 0,1958 g wasserfreier Substanz gaben nach dem Ausfällen mit Soda in der Siedehitze und Glühen des gefällten Zinkcarbonates 0,0652 g, entsprechend 33,29 Proc. ZnO.

---

1) Vgl. Spiro, Beiträge zur Physiologie der Milchsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. I. S. 111. 1877 und von Frey, Versuche über den Stoffwechsel der Muskeln. Du Bois-Reymond's Archiv. 1885. S. 501.

2) Vgl. Araki, Ueber die Bildung der Milchsäure und Glykose bei Sauerstoffmangel. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. XV. S. 335. 1891.

3) Der Aetherextract lieferte 0,0155 g und der Alkoholextract 0,0356 g Zinklactat.

4) Das Thier bekam vor 18 Stunden 70 g Rohrzucker in den Magen.



	Fleischmilchsaures Zink verlangt	Gefunden
Krystallwasser	12,90	13,09
$[\alpha]_D$	$-7{,}65^0$ [1])	$-7{,}59^0$
ZnO	33,33	33,29

Aus der Tabelle I ersieht man, dass die Milchsäure, und zwar die Fleischmilchsäure in der Leber ohne Unterschied der Thierarten regelmässig vorkommt. Die Menge des daraus gewonnenen Zinksalzes beträgt im Mittel 0,175 Proc. der frischen Lebersubstanz, woraus sich der Gehalt der normalen Leber an Milchsäure auf ca. 0,113 Proc. berechnet.

Kühne[2]) sagt in seinem Lehrbuche der physiologischen Chemie: „Da die Leberzellen alkalisch reagiren, so können sie Milchsäure, flüchtige Fettsäuren u. s. w. nur an Basen gebunden enthalten. Indess ist es fraglich und jedenfalls noch nicht festgestellt, ob diese Säuren überhaupt in der lebenden Leber vorkommen. Da das Organ nach dem Tode saure Reaction annimmt, wird die Entstehung der Milchsäure aus dem Glykogen, das sich zunächst in Traubenzucker umwandelt, wahrscheinlich, umsomehr als Schoffin gezeigt hat, dass abgeschabte Leberzellen, mit Rohrzucker digerirt, daraus nicht allein bald Traubenzucker erzeugen, sondern auch unter Kohlensäureentwickelung eine Säure bilden, die allem Anscheine nach Milchsäure ist.“ Bei Hoppe-Seyler[3]) findet sich die Notiz: „Fleischmilchsäure ist in der Leber mehrmals gefunden, doch ist es fraglich, ob sie nicht erst nach dem Tode gebildet wird“.

Die obigen Zahlen beziehen sich auf die ganz frisch den durch rasche Verblutung getödteten Tieren entnommenen Lebern, und somit ist es schon von vornherein sehr unwahrscheinlich, dass diese Milchsäure erst post mortem gebildet wurde. Trotzdem war es wünschenswerth, durch eine besondere Versuchsreihe festzustellen, ob und in welcher Richtung eine Veränderung des Milchsäuregehaltes der Leber post mortem stattfindet.

II. Ueber die postmortale Vermehrung des Milchsäuregehaltes der Leber.

Es ist im allgemeinen bekannt, dass Gährungsmilchsäure leicht aus Zuckerarten durch die Thätigkeit von Mikroorganismen oder

1) $[\alpha]_D$ für wasserfreies Zinkparalactat ist nach der Untersuchung von Wislicenus (Ueber die optisch active Milchsäure der Fleischflüssigkeit. Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. CLXVII. S. 332. 1873) $-7{,}3^0$ bis $8{,}7^0$ und nach Hoppe-Seyler und Araki (Ueber die Einwirkung der bei Sauerstoffmangel im Harne ausgeschiedenen Milchsäure auf polarisirtes Licht u. s. w. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XX. S. 365. 1895) $-6{,}5^0$ bis $7{,}5^0$ je nach der Concentration der Lös ung

2) Kühne, Lehrbuch der physiol. Chemie. 1868. S. 418.

3) Hoppe-Seyler, Physiol. Chemie. 1881. S. 718.



durch die Wirkung hydrolytischer Fermente gebildet wird, während Fleischmilchsäure unter analogen Bedingungen nur ausnahmsweise entsteht.

Da in der Leber gutgenährter Thiere post mortem ziemlich rasch beträchtliche Mengen von Glykogen in Zucker übergehen, so ist a priori zu vermuthen, dass dieses Organ auch günstige Bedingungen für die postmortale Milchsäurebildung aus Kohlehydraten darbietet.

Die directe Ueberführung von Glykogen in irgend eine Milchsäure ist niemals einwandfrei beobachtet worden und auch von vornherein wenig wahrscheinlich. Unter denselben Umständen, welche die Spaltung des Zuckermoleküls ermöglichen, findet erfahrungsgemäss auch leicht die Hydrolyse des Glykogens, d. h. seine Umwandlung in Zucker statt, so dass überall da, wo Milchsäurebildung aus glykogenhaltigen Geweben beobachtet worden ist, vorher die Bildung von Zucker aus Glykogen erfolgt sein kann.

Reine Glykogenlösungen scheinen überhaupt gegen Mikroorganismen sehr widerstandsfähig zu sein. In einer mehrere Monate lang der Fäulniss überlassenen Lösung konnte ich keine Spur von Milchsäure nachweisen.

Für den Zweck meiner Untersuchung war es wichtig, nicht bloss im allgemeinen die Frage zu entscheiden, ob die Milchsäure post mortem in der Leber vermehrt wird oder nicht, sondern auch festzustellen, ob Gährungs- oder Fleischmilchsäure gebildet wird, und ob der eventuell nachweisbare Säurezuwachs einigermaassen einer entsprechenden Abnahme des Kohlehydratgehaltes der Leber proportional ist. Da ich in der normalen Leber ohne Ausnahme Fleischmilchsäure gefunden habe, so würde der Nachweis, dass post mortem der Gehalt der Leber an Fleischmilchsäure zunimmt, der Annahme günstig sein, dass es analoge Processe sind, welche intra vitam und post mortem zur Entstehung dieser Säure führen.

Die Bildung von Fleischmilchsäure aus Kohlehydraten ist bis jetzt eigentlich nur von R. Maly[1]) einwandsfrei nachgewiesen worden; er zeigte, dass in Lösungen von Traubenzucker oder Milchzucker durch die Einwirkung der todten Magenschleimhaut des Schweines neben viel Gährungsmilchsäure auch Fleischmilchsäure entsteht. Mit Lebergewebe hat Ekunina[2]) experimentirt. Aus 1 Kilo Ochsen-

1) R. Maly, Ueber die Entstehung der Fleischmilchsäure durch Gährung. Bericht der Deutsch. chem. Gesellschaft. Jahrg. 7. S. 1507. 1874.

2) Ekunina, Ueber die Ursache der sauren Reaction der thierischen Gewebe nach dem Tode. Journal f. prakt. Chemie Bd. XXI. N. F. S. 478. 1880.



leber erhielt er nach 20stündigem Digeriren mit Wasser bei 40° 0,8197 g Zinklactat mit 13,01 Proc. Krystallwasser. In Glykogenlösungen, welche er zusammen mit etwas frischem Pankreas- oder Lebersaft mehrere Tage bei 40° digerirte, konnte er, je nach der Zeitdauer der Digestion entweder Milchsäure oder Bernsteinsäure nachweisen und erhielt die gleichen Resultate mit Lösungen von Traubenzucker. Die Milchsäure war in den meisten Fällen reine Gährungsmilchsäure, wie die folgende Zusammenstellung zeigt.

Tabelle II.

Nummer	Angewandte Substanz	Angewandte Fermente	Bemerkungen	Krystallwassergehalt der Lactates
1	Glykogen	Pankreas	8 Tage, 40°, bei Luftzutritt	15,50 Proc.
2	=	Leber	13 = 40°, bei Luftausschluss	18,45 =
3	Traubenzucker	Pankreas	—	18,22 =
4	=	Leber	bei Luftausschluss	17,93 =

Meine Versuche sind an Kaninchen, Katzen und Hunden angestellt. Um möglichst hohen Glykogengehalt der Leber zu erzielen, wurden Hunde und Katzen längere Zeit vor dem Versuche reichlich mit Fleisch gefüttert. Beim Kaninchen erreichte ich diesen Zweck durch Zuckerinjection in den Magen. Am Versuchstage wurden die Thiere durch rasche Durchschneidung beider Carotiden getödtet, die Leber schleunigst herauspräparirt, in der Fleichhackmaschine zerkleinert und eine gewogene Portion sofort, eine andere nach zwei- bis dreitägigem Stehen an der Luft (bei 16—18° C.) quantitativ auf Zucker, Glykogen und Milchsäure untersucht. Der Leberbrei veränderte sich bei der zwei- bis dreitägigen Aufbewahrung, während welcher bisweilen umgerührt wurde, in der Regel nicht merklich und roch fast wie frische Leber. Nur in einem einzigen Falle war nach dreitägigem Stehen als Anzeichen beginnender Fäulniss deutlicher Schwefelwasserstoffgeruch wahrnehmbar.

Die erhaltenen Resultate waren folgende:

Versuch I.

Katze von 3,2 kg Körpergewicht. Die Gewichtszunahme nach dreitägigem Füttern betrug 400 g. Verblutung durch die Durchschneidung der Halsgefässe. Lebergewicht 125 g.

I. 75 g Leber sofort zerhackt und auf die angegebene Weise mit Wasser ausgekocht. Nach dem Einengen 200 ccm Decoct, welches kaum sauer reagirt. Davon

a. 20 ccm mit Jodjodkaliumlösung gereinigt lieferten 0,2902 g Glykogen. Also in 7,5 g Leber 0,2902 g = 3,87 Proc. Glykogen.

b. 20 ccm nach der Allihn'schen Methode auf Zucker untersucht, lieferten 0,1305 g Cu.

Also in 7,5 g Leber 0,0687 g = 0,91 Proc. Zucker.[1])

c. 160 ccm lieferten 0,1477 g Zinklactat.

Also in 60 g Leber 0,1477 g = 0,246 Proc. Zinklactat.

II. 50 g Leber sofort zerhackt, aber erst nach dreitägigem Stehen ausgekocht. Nach dem Einengen 360 ccm Decoct, welches deutlich sauer reagirte. Davon

a. 30 ccm lieferten 0,0768 g Glykogen.

Also in 4,17 g Leber 0,0768 g = 1,84 Proc. Glykogen.

b. 30 ccm lieferten 0,1746 g Cu.

Also in 4,17 g Leber 0,0919 g = 2,20 Proc. Zucker.

c. 300 ccm lieferten 0,0904 g milchsaures Zink.

Also in 41,7 g Leber 0,0904 = 0,217 Proc. Zinklactat.

Versuch II.

Katze von 2,8 kg Körpergewicht. Die Gewichtszunahme nach dreitägigem Füttern betrug 150 g. Lebergewicht 82 g.

I. 46 g Leber sofort zerhackt und ausgekocht. Nach dem Einengen 200 ccm Decoct. Davon

a. 20 ccm lieferten 0,3086 g Glykogen.

Also in 4,6 g Leber 0,3086 g = 6,71 Proc. Glykogen.

b. 20 ccm lieferten 0,1583 gCu.

Also in 4,6 g Leber 0,0833 g = 1,81 Proc. Zucker.

c. 160 ccm lieferten 0,0587 g Zinklactat.

Also in 36,8 g Leber 0,0587 g = 0,159 Proc. Zinklactat.

II. 36 g Leber sofort zerhackt, aber 3 Tage lang stehen gelassen und dann ausgekocht. Nach dem Einengen 250 ccm Decoct. Davon

a. 25 ccm lieferten 0,1962 g Glykogen.

Also in 3,6 g Leber 0,1962 g = 5,45 Proc. Glykogen.

b. 25 ccm lieferten 0,1834 g Cu.

Also in 3,6 g Leber 0,0965 g = 2,68 Proc. Zucker.

c. 200 ccm lieferten 0,1947 Zinklactat.

Also in 28,8 g Leber 0,1947 g = 0,676 Proc. Zinklactat.

Versuch III.

Kaninchen von 2,7 kg Körpergewicht. Um 4 Uhr nachmittags des letzten Tages wurde 70 g Rohrzucker in Wasser gelöst in den Magen injicirt. 10 Uhr früh wurde das Thier durch die Durchschneidung der Halsgefässe getödtet. Lebergewicht 86 g.

I. 42 g Leber sofort zerhackt und mit Wasser ausgekocht. 2500 ccm Decoct. Davon

a. 25 ccm lieferten 0,4116 g Glykogen.

Also in 4,2 g Leber 0,4116 g = 9,80 Proc. Glykogen.

b. 25 ccm lieferten 0,0325 g Cu.

---

1) Der Werth für Zucker wurde hier und in den nachstehenden Versuchen dadurch erhalten, dass die für Cu gefundene Zahl durch 1,9 dividirt wurde. (Siehe Tollens, Handbuch der Kohlehydrate 1888. S. 79.



Also in 4,2 g Leber 0,0171 g = 0,41 Proc. Zucker.
c. 200 ccm lieferten 0,0773 g Zinklactat.
Also in 33,6 g Leber 0,0773 g = 0,230 Proc. Zinklactat.

II. 44 g Leber sofort zerhackt und nach dreitägigem Stehen ausgekocht. 200 ccm Decoct. Davon
a. 20 ccm lieferten 0,2326 g Glykogen.
Also in 4,4 g Leber 0,2326 g = 5,28 Proc. Glykogen.
b. 20 ccm lieferten 0,3027 g Cu
Also in 4,4 g Leber 0,1593 g = 3,62 Proc. Zucker.
c. 160 ccm lieferten 0,4517 g Zinklactat.
Also in 35,2 g Leber 0,4517 g = 1,283 Proc. Zinklactat.

Versuch IV.

Hund von 10,5 kg Körpergewicht. Seit 6 Tagen gefüttert. Verblutung. Lebergewicht 259 g.

I. 78 g Leber sofort zerhackt und ausgekocht. 100 ccm Decoct. Davon
a. 10 ccm lieferten 0,2692 g Glykogen.
Also in 7,8 g Leber 0,2692 g = 3,45 Proc. Glykogen.
b. 10 ccm lieferten 0,1733 g Cu.
Also in 7,8 g Leber 0,0912 g = 1,17 Proc. Zucker.
c. 80 ccm lieferten 0,1231 g Zinklactat.
Also in 62,4 g Leber 1,1231 g = 1,197 Proc. Zinklactat.

II. 136 g Leber sofort zerhackt und nach dreitägigem Stehen ausgekocht. Es roch deutlich nach Schwefelwasserstoff. 150 ccm Decoct. Davon
a. 15 ccm lieferten 0,0413 g Glykogen.
Also in 13,6 g Leber 0,0413 g = 0,30 Proc. Glykogen.
b. 15 ccm lieferten 0,9931 g Cu
Also in 13,6 g Leber 0,5227 g = 3,84 Proc. Zucker.
c. 120 ccm lieferten 0,9065 g Zinklactat.
Also in 108,8 g Leber 0,9065 g = 0,833 Proc. Zinklactat.

Versuch V.

Katze von 3,1 kg Körpergewicht. Die Gewichtszunahme nach zweitägigem Füttern betrug 150 g. Verblutung. Lebergewicht 89 g.

I. 36 g Leber sofort ausgekocht. 150 ccm Decoct. Davon
a. 15 ccm lieferten 0,2091 g Glykogen.
Also in 3,6 g Leber 0,2091 g = 5,81 Proc. Glykogen.
b. 15 ccm lieferten 0,0973 g Cu.
Also in 3,6 g Leber 0,0512 g = 1,42 Proc. Zucker.
c. 120 ccm lieferten 0,0523 g Zinklactat.
Also in 28,8 g Leber 0,0523 g = 0,181 Proc. Zinklactat.

II. 41 g Leber sofort zerhackt und nach zweitägigem Stehen ausgekocht. 150 ccm Decoct. Davon
a. 15 ccm lieferten 0,1511 g Glykogen.
Also in 4,1 g Leber 0,1511 g = 3,68 Proc. Glykogen.



b. 15 ccm lieferten 0,2216 g Cu.
   Also in 4,1 g Leber 0,1166 g = 2,84 Proc. Zucker.
c. 120 ccm lieferten 0,1027 g Zinklactat.
   Also in 32,8 g Leber 0,1027 g = 0,313 Proc. Zinklactat.

Die erhaltenen Resultate stelle ich zum besseren Vergleich tabellarisch zusammen.

Tabelle III.

Nr.	Thier	Zeitdauer des Stehens der Leber	Glykogen in Proc.		Zucker in Proc.		Zinklactat in Proc.	
			frisch	nach dem Stehen	frisch	nach dem Stehen	frisch	nach dem Stehen
I.	Katze	3 Tage	3,87	1,84	0,91	2,20	0,246	0,217
II.	=	3 =	6,71	5,45	1,81	2,68	0,159	0,676
III.	Kaninchen	3 =	9,80	5,28	0,41	3,62	0,230	1,283
IV.	Hund	3 =	3,45	0,30	1,17	3,84	0,197	0,833
V.	Katze	2 =	5,81	3,68	1,42	2,84	0,181	0,313

Aus der Tabelle ist zunächst ersichtlich, dass mit alleiniger Ausnahme des ersten Versuches (Katze), in welchem sich der Milchsäuregehalt der Leber nach dreitägigem Stehen etwas vermindert fand, in allen Fällen aus dem 2—3 Tage lang stehen gelassenen Leberbrei bedeutend grössere Mengen von Zinklactat erhalten wurden, als aus den frisch verarbeiteten Lebern. Der Umfang der stattgehabten Zunahme tritt schärfer hervor, wenn wir die aus den Zinklactatwerthen der beiden letzten Columnen berechneten Quotienten nebeneinander stellen. Es ergiebt sich so

für Versuch II (Katze) 1 : 4,2
„ „ III (Kaninchen) 1 : 5,6
„ „ IV (Hund) 1 : 4,2
„ „ V (Katze) 1 : 1,7.

Es kann sich also der Milchsäuregehalt der Leber binnen 2—3 Tagen um das 1,7—5,6 fache vermehren. Die Tabelle zeigt ferner, wie zu erwarten war, eine Abnahme des Gehaltes der gelagerten Lebern an Glykogen und eine Zunahme des Zuckers in denselben, lässt aber ausserdem erkennen, dass die Gesammtmenge der Kohlehydrate eine erhebliche Verminderung erfahren hat.

Ueber das Verhältniss, in welchem die post mortem stattfindende Abnahme der Kohlehydrate zu der Zunahme der Milchsäure steht, gewinnen wir eine bessere Vorstellung, wenn wir die Gesammtmenge der Kohlehydrate auf Zucker (durch Multiplication der Glykogenwerthe mit 1,11) umrechnen, wie es in Tabelle IV geschehen ist.

Tabelle IV.

Nr.	Frisch			Nach dem Stehen			Abnahme der Kohlehydrate nach dem Stehen	Zunahme des Zinklactats nach dem Stehen
	Glykogen aus Zucker berechnet	Zucker gefunden	zusammen	Glykogen aus Zucker berechnet	Zucker gefund.	zusammen		
I	4,30	0,91	5,21	2,04	2,20	4,24	0,97	0
II	7,45	1,81	9,26	6,05	2,68	8,73	0,53	0,517
III	10,89	0,41	11,30	5,86	3,62	9,48	1,82	1,053
IV	3,83	1,17	5,00	0,33	3,84	4,17	0,83	0,636
V	6,45	1,42	7,87	4,09	2,84	6,93	0,94	0,132

In den beiden letzten Columnen der Tabelle IV kommt die Thatsache zum Ausdruck, dass aus den gelagerten Lebern eine grössere Menge von Kohlehydraten verschwunden ist, als der beobachteten Zunahme der Milchsäure entspricht. Es könnte dieser Umstand dadurch seine Erklärung finden, dass ein Theil der aus dem Zucker entstandenen Milchsäure bereits einer weitergehenden Oxydation verfallen war. In der That hat Ekunin bei seinen unter Luftabschluss angestellten Versuchen Kohlensäureentwickelung bemerkt.

Es war nun weiterhin von Wichtigkeit, festzustellen, ob die bei meinen Versuchen während des Lagerns der Lebern entstandene Milchsäure Gährungs- oder Fleischmilchsäure war.

Zu diesem Zwecke sind die folgenden Versuche ausgeführt worden:

I. Das Zinklactat, welches von den gelagerten Lebern der drei ersten Versuchsthiere stammte und zusammen 0,7368 g wog, wurde vereinigt, durch Thierkohle gereinigt und aus Wasser umkrystallisirt. Die entstandenen Krystalle wurden durch Saugfilter von der Mutterlauge getrennt.

a. Krystalle.

1. 0,4104 g lufttrockener Substanz verloren bei 105° bis zur Gewichtsconstanz getrocknet 0,0759 g, entsprechend 18,42 Proc. Krystallwasser.

2. Die 2,76 procentige Lösung der wasserfreien Substanz zeigte, in 100 mm langem Rohr beobachtet, keine Circumpolarisation.

3. 0,1393 g wasserfreier Substanz gaben nach dem Ausfällen mit Soda in der Siedehitze und Glühen des ausgefällten Zinkcarbonates 0,0469 g, entsprechend 33,66 Proc. ZnO (berechnet: 33,33 Proc.).

b. Mutterlauge.

1. Die ganze Mutterlauge auf 5 ccm verdünnt und mit 100 mm langem Rohr beobachtet, zeigte eine Drehung von —0,21°. Die Lösung hinterliess bei 105° getrocknet 0,1827 g, so dass die Lösung einer Concentration von 3,65 Proc. entsprach. Daraus berechnet $[\alpha]_D = -5,75°$.

2. 0,1827 g Substanz gaben 0,0601 g, entsprechend 32,89 Proc. ZnO (berechnet 33,33 Proc.).

Der auskrystallisirte Theil des gereinigten Zinklactates bestand also, wie sich aus dem Krystallwassergehalt und fehlenden Drehungsvermögen ergiebt, aus reiner Gährungsmilchsäure, während der in der Mutterlauge gebliebene Theil vorwiegend aus Fleischmilchsäure bestand. Wir sehen aus diesen Daten, dass im ganzen 0,3348 g wasserfreies Lactat der Gährungs- und 0,1827 g wasserfreies Lactat der Fleischmilchsäure nach dem Reinigen gewonnen wurden, dass also ein Gemenge von ca. 65 Theilen Gährungs- und 35 Theilen Fleischmilchsäure vorlag. Da, wie wiederholt hervorgehoben wurde, die frische Leber keine Gährungsmilchsäure enthält, so darf aus diesem Resultat zunächst der Schluss gezogen werden, dass die in den drei ersten Versuchen beim Lagern der Lebern entstandene Milchsäure zum grössten Theile Gährungsmilchsäure gewesen ist. Ob zugleich auch eine Zunahme der Fleischmilchsäure stattgefunden hat, lässt sich nicht mit voller Sicherheit entscheiden.

II. Das Zinklactat aus den gelagerten Lebern des IV. und V. Versuches wurde, wie oben angegeben, mit Thierkohle gereinigt, aus Wasser umkrystallisirt und die Krystalle mittels eines Saugfilters von der Mutterlauge getrennt.

a. Krystalle.

1. 0,3596 g Substanz verloren, bei 105° getrocknet, 0,0528 g, entsprechend 14,68 Proc. H_2O.

2. Die 6,05 procent. Lösung zeigte, in 100 mm langem Rohr beobachtet, eine Circumpolarisation von 0,34° nach links. Also $[\alpha]_D = -5{,}62^0$.

3. 0,3027 g H_2O freie Substanz gaben 0,1004 g, entsprechend 33,20 Proc. ZnO.

b. Mutterlauge.

1. Die 5,45 procent. Lösung der wasserfreien Substanz zeigte, in 100 mm langem Rohr beobachtet, eine Drehung von —0,29°. Also $[\alpha]_D = -5{,}32^0$.

2. 0,1724 g Substanz gaben 0,0931 g, entsprechend 34,13 Proc. ZnO.

Sowohl aus dem Krystallwassergehalt als auch aus dem Polarisationsvermögen ist ersichtlich, dass die Krystalle ein Gemenge der Lactate der beiden Milchsäuren waren und zu etwa einem Drittel aus dem Lactat der Gährungsmilchsäure bestanden. Auch der Mutterlauge scheinen geringere Mengen der letzteren beigemengt gewesen zu sein. Das Ergebniss der letzten Versuche (Lactate von Versuch IV und V) weicht insofern von dem der ersteren ab, als hier das Ueberwiegen der Gährungsmilchsäure nicht so scharf und prägnant hervortritt, und eine Zunahme auch der Fleischmilchsäure ausser Frage steht.



III. Milchsäuregehalt des normalen Blutes.

Dass normales Säugethierblut Milchsäure enthält, darf heute als feststehende Thatsache angesehen werden. Die negativen Resultate früherer Autoren sind wohl auf die Mängel der von ihnen gebrauchten Methoden zurückzuführen. So konnte Enderlein[1]) weder im frischen Thierblut, noch im kranken Menschenblut Milchsäure nachweisen. Spiro[2]) fand sie nur im Blute, welches den tetanisirten Muskel durchströmt hatte, und Salomon[3]) nur selten im Aderlassblute des Hundes, aber viel häufiger in Leichenblut. Auch H. Meyer[4]) konnte, wie oben angegeben, im normalen Blute von verschiedenen Thieren keine Milchsäure nachweisen.

Zum erstenmal hat v. Frey[5]) aus 750 ccm normalen Hundeblutes 0,101 g milchsaures Zink erhalten. Die wichtigste Untersuchung nach dieser Richtung hin wurde aber von Gaglio[6]) ausgeführt. Er hat durch seine vorsichtig wiederholte Analyse die Milchsäure als constanten Bestandtheil des frischen normalen Blutes festgestellt, und seine Angabe wurde später von mehreren Seiten, wie Berlinerblau[7]), Wissokowitsch[8]) und Jrisawa[9]) völlig bestätigt.

Im Anschluss an die Lebermilchsäurebestimmung habe ich auch einige Bestimmungen der normalen Blutmilchsäure unternommen. Das Blut stammte von Thieren, die mehrere Tage mit viel Fleisch gefüttert wurden, und wurde aus den durchschnittenen Halsgefässen in einer tarirten Schale aufgefangen. Es wurde dann rasch in einem Kolben mit den 6—7 Volumen Alkohol stark geschüttelt, mehrere Stunden lang unter zeitweiser Schüttelung stehen gelassen, dann abfiltrirt, abgesaugt und der Destillationsrückstand des Alkohols mit wenig Wasser aufgenommen und weiter, wie oben bei der Lebermilchsäurebestimmung angegeben, behandelt. Die gewonnenen Krystalle des Zinklactates waren beinahe rein und nur selten schwach gelblich gefärbt. Sie zeigten die gleichen Formen wie beim Leberlactate.

---

1) Enderlein, Ueber die milchsauren Salze im Blute. Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. XLVI. S. 164. 1843.

2) Spiro, l. c. 3) Salomon, l. c.

4) H. Meyer, l. c. S. 311. 5) v. Frey, l. c. S. 561.

6) Gaglio, Die Milchsäure des Blutes u. s. w. Du Bois-Reymond's Archiv. 1886. S. 400.

7) Berlinerblau, Ueber das Vorkommen der Milchsäure im Blute u. s. w. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXIII. S. 333. 1887.

8) Wissokowitsch, l. c.

9) Jrisawa, Ueber die Milchsäure im Blut und Harn. Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. XVII. S. 340. 1893.



Die Daten meiner Untersuchungen nebst denen von anderen Beobachtern sind übersichtlich zusammengestellt folgende:

TABELLE V.

Nr.	Thier	Blutmenge		Zinklactat		Bemerkungen	Beobachter
		in ccm	in g	in g	in 100 ccm resp. 100 g		
1	Hund	400	—	0,132	0,033	Seit 24 Stunden fastend	Gaglio
2	=	680	—	0,182	0,026	= 48 = =	=
3	=	400	—	0,138	0,034	nach beendeter Verdauung	=
4	=	500	—	0,216	0,043	= = =	=
5	=	300	—	0,141	0,047	= = =	=
6	=	190	—	0,103	0,054	= = =	=
7	=	400	—	0,216	0,054	= = =	=
8	=	200	—	0,486	0,243	= = =	=
9	=	800	—	0,474	0,059	etwa 6 Std. n. d. Fütterung	=
10	=	400	—	0,327	0,082	= = = =	=
11	=	200	—	0,140	0,070	= = = =	=
12	=	800	—	0,420	0,052	= = = =	=
13	Kaninchen	200	—	0,314	0,157		=
14	=	210	—	0,2364	0,112		Berlinerblau
15	Hund	220	—	0,1562	0,071		=
16	Menschen	200	—	0,0158	0,008	aus der Vene entnommen	=
17	Kaninchen	83	—	0,083	0,100		=
18	Hund	300	—	0,162	0,054	geschlagenes Blut	Irisawa
19	=	250	—	0,095	0,038	= =	=
20	Katze	—	90	0,0355	0,039	3 Tage gefüttert. Gewichtszunahme 110 g	Morishima
21	Hund	—	163	0,0749	0,045	3 Tage gefüttert. Gewichtszunahme 150 g	=
22	Katze	—	95	0,0381	0,040	3 Tage gefüttert. Gewichtszunahme 400 g	=
23	=	—	110	0,0260	0,024	3 Tage gefüttert. Gewichtszunahme 150 g	=
24	Kaninchen	—	90	0,0834	0,093	vor 18 Stunden 70 g Rohrzucker im Magen	=

Im Mittel berechnet sich aus dieser Tabelle der Gehalt des Säugethierblutes an Milchsäure auf 0,042 Proc. (entsprechend 0,065 Proc. Lactat).

IV. Versuche mit arseniger Säure.

Nachdem der normale Milchsäuregehalt der Leber und des Blutes festgestellt war, wurde eine Anzahl von Thieren mit arseniger Säure, die mit verdünnter Natronlauge zu 1 proc. Lösung aufgelöst war, vergiftet. Gleich nach dem Tode oder kurz vor dem Tode des Thieres wurden Blut und Leber aus dem Körper entnommen und sorgfältig untersucht. In einigen Fällen wurden auch die Niere und der Magendarmkanal ausgeschnitten, sofort in Alkohol gebracht und zur weiteren Untersuchung aufbewahrt. Die Einzelheiten geben die nachstehenden Protokolle.

Versuch VI.

Kater von 2,85 kg Körpergewicht. Seit einer Woche im Stall mit viel Fleisch gefüttert. Letzte Fütterung am Mittag letzten Tages.

9 h. 30 m. erhält das Thier subcutan 0,03 g Acidum arsenicosum, aufgelöst in verdünnter Natronlauge. 9 h. 43 m. Erbrechen schleimiger Flüssigkeit. 9 h. 55 m. Erbrechen. 10 h. 8 m. Erbrechen von grünlich-gelb gefärbtem Schaum. 10 h. 22 m. Erbrechen. 11 h. 37 m. Entleerung von wenig Harn und dicker Fäcesmasse, umgeben von leicht blutigem Brei. 12 h. 15 m. Erbrechen. Grosse Schwäche. Liegen auf der Seite. 1 h. 20 m. Erbrechen. 2 h. 10 m. klonische Krämpfe der Beine, die mehrere Minuten dauern. 2 h. 34 m. starke Krämpfe des ganzen Körpers. 2 h. 45 m. Das Thier liegt wie todt mit langsamer Respiration. Verblutung.

Blut: 17 g Blut lieferten 0,0138 g = 0,081 Proc. Zinklactat.

Leber: Gewicht 69 g, glykogenfrei. 51 g Leber wurden getrocknet, zuerst mit Aether, dann mit Alkohol extrahirt. Aetherextract lieferte 0,0480 g und Alkoholextract 0,0665 g Zinklactat. Also zusammen 0,1145 g = 0,224 Proc. Zinklactat.

Versuch VII.

Kater von 3,8 kg Körpergewicht. Seit 6 Tagen gefüttert. Gewichtszunahme betrug vor der Vergiftung nüchtern abgewogen 350 g.

10 h. 35 m. subcutan 0,05 g arsenige Säure. 10 h. 50 m. Leckbewegung und Erbrechen von Fleischresten. 11 h. 10 m., 18 m., 27 m. und 37 m. Erbrechen. 12 h. 10 m. Kothentleerung. 1 h. 15 m. Entleerung von dünnbreiiger Kothmasse. 2 h. 5 m., 25 m. und 40 m. Erbrechen von schleimiger Flüssigkeit. 2 h. 30 m. Seitenlage. Parese der hinteren Extremitäten. 3 h. 20 m. Erbrechen. Schwäche. 3 h. 40 m. Verblutung.

Blut: 69 g Blut lieferten 0,1177 g = 0,170 Proc. Zinklactat und 0,1656 g Cu entsprechend 0,0871 g = 0,12 Proc. Zucker.

Leber: Gewicht 116 g. 14 g Leber gaben unwägbare Spur von Glykogen. 92 g Leber wurden auf Milchsäure untersucht. Der Aetherextract lieferte 0,0501 g und der Alkoholextract 0,1490 g Zinklactat. Also zusammen 0,1991 g = 0,216 Proc. Zinklactat. 6 g Leber gaben 0,1126 g Cu, entsprechend 0,0592 g = 0,99 Proc. Zucker.

Versuch VIII.

Kater von 3,7 kg Körpergewicht. Seit 11 Tagen gefüttert. Gewichtszunahme betrug 300 g.

10 h. Subcutan 0,05 g arsenige Säure. 10 h. 23 m. Erbrechen schaumiger Flüssigkeit. 12 h. 45 m. Harnentleerung. Zuckerprobe negativ. Dazwischen mehrmaliges Erbrechen. 1 h. 45 m. Diarrhoische Darmentleerung. 2 h. 5 m. galliges Erbrechen. Parese der hinteren Extremitäten. 2 h. 28 m. Diarrhoe. 4 h. Das Thier kann nicht mehr aufrecht stehen. 4 h. 20 m. Stark verlangsamte Athmung. 4 h. 23 m. Tod ohne Krämpfe.

Blut: 26 g des vorsichtig von grösseren Venenstämmen und Herz gesammelten Blutes lieferten 0,620 g = 0,238 Proc. Zinklactat und 0,0203 g Cu, welches 0,0107 g = 0,04 Proc. Zucker entspricht.

Leber: Gewicht 105 g. Glykogenfrei. 76 g Leber wurden auf Milchsäure untersucht. Der Aetherextract lieferte 0,0295 g und der Alkoholextract 0,1702 g Zinklactat. Also zusammen 0,1997 g = 0,262 Proc. Zinklactat. Zuckerbestimmung misslungen.

Versuch IX.

Katze von 3,07 kg Körpergewicht. Seit 8 Tagen gefüttert. Gewichtszunahme 580 g.

11 h. 12 m. Erhält subcutan 0,05 g arsenige Säure. 11 h. 23 m. Erbrechen. Darauf mehrmaliges Erbrechen. 1 h. Darmentleerung. 3 h. langsame, tiefe, unregelmässige Athmung. 3 h. 15 m. noch einzelne Athmung. Die Körperhöhle geöffnet und Blut von Herz und grossen Venenstämmen gesammelt.

Blut: 37 g Blut lieferten 0,0793 g = 0,214 Proc. Zinklactat. Bei der Zuckerbestimmung wurden keine richtigen Oxydulniederschläge gewonnen.

Leber: Gewicht 103 g. Glykogenfrei. 46 g Leber lieferten durch Wasserextractionsmethode 0,1521 g = 0,330 Proc. Zinklactat. 36 g Leber lieferten durch Alkoholextractionsmethode 0,1267 g = 0,352 Proc. Zinklactat. Also im Mittel 0,341 Proc. Zinklactat. 21 g Leber gaben 0,0878 g Cu, entsprechend 0,0462 g = 0,22 Proc. Zucker.

Die bei den oben angeführten 4 Versuchen erhaltenen Resultate stelle ich der Uebersichtlichkeit halber tabellarisch zusammen:

TABELLE VI.

Versuchs-nummer	Blut			Leber			
	Zinklactat in Proc.	Milchsäure in Proc.	Zucker in Proc.	Zinklactat in Proc.	Milchsäure in Proc.	Glykogen in Proc.	Zucker in Proc.
VI.	0,081	0,052	—	0,224	0,144	0	—
VII.	0,170	0,109	0,12	0,216	0,139	Spur	0,99
VIII.	0,238	0,153	0,04	0,262	0,169	0	—
IX.	0,214	0,138	—	0,341	0,220	0	0,22

Die Versuche ergaben also rapiden Schwund des Leberglykogens und eine unzweifelhafte Zunahme der Milchsäure im Blut und ebenso in der Leber. Der Gehalt an Milchsäure betrug im Mittel 0,113 Proc. im Blute und 0,168 Proc. in der Leber, so dass die Milchsäurezunahme bei der letzteren 50 Proc. und im Blut über 150 Proc. betrug.

H. Meyer hat aus dem Blute seiner Arsenhunde 0,05—0,13 Proc. sauren Syrup erhalten, was mit den Zahlen der 2. Columne meiner Tabelle fast identisch ist, vorausgesetzt, dass seine Substanz ebenso rein war wie die meinige. Es fragte sich nun, ob die von mir aus dem Blute und aus der Leber mit Arsenik vergifteter Thiere isolirte Milchsäure den Angaben H. Meyer's entsprechend die optisch inactive Gährungsmilchsäure war. Folgende Daten geben darüber

Aufschluss. Die Bestimmungen wurden mit den durch Thierkohle gereinigten und aus heissem Wasser umkrystallisirten Zinklactaten ausgeführt.

a. Zinklactate aus Blut.

1. 0,0922 g lufttrockener Substanz verloren 0,0118 g = 12,79 Proc. Krystallwasser.

2. Die 1,61 procent. Lösung der wasserfreien Substanz zeigte, in 100 mm langem Rohr beobachtet, eine Drehung von —0,124⁰, also $[\alpha]_D = -7{,}70^0$.

3. 0,0806 g Substanz lieferten 0,0279 g = 34,61 Proc. ZnO.

b. Zinklactat aus Leber.

1. 0,3417 g lufttrockener Substanz verloren 0,0446 g = 13,5 Proc. Krystallwasser.

2. Die 4,5 procent. Lösung zeigte eine Drehung von $-0{,}34^0$, also $[\alpha]_D = -7{,}55^0$.

3. 0,2269 g Substanz lieferten 0,0759 g = 33,45 Proc.

	Krystallwasser	Spec. Drehung	ZnO.
Gährungsmilchs. Zink verlangt	18,18 Proc.	0	33,33 Proc.
Fleischmilchs. 〃 〃	12,90 〃	$-7{,}65^0$	33,33 〃
Gefunden für Blutlactat	12,79 〃	$-7{,}70^0$	34,61 〃
〃 〃 Leberlactat	13,05 〃	$-7{,}55^0$	33,45 〃

Es bleibt also kein Zweifel mehr, dass meine Substanz, gleichviel ob aus Blut oder aus Leber, sicher Fleischmilchsäure war. Die Krystalle waren auch im Gegensatz zur Meyer'schen Angabe ziemlich leicht im Wasser löslich, was ebenfalls für die Fleischmilchsäure spricht.

Wir kommen jetzt auf die Frage, ob das Verschwinden des Leberglykogens durch die Vermehrung der Milchsäure erklärt werden kann. Wir wissen, dass die Katzenleber bei reichlicher Fütterung der Thiere grosse Menge Glykogen aufspeichern kann. Einige Zahlen aus meinen Versuchen mögen als Belege dazu dienen.

Tabelle VII.

Nr.	Gewicht des Thieres	Gewicht der Leber	Glykogen in Proc. d. Leber	Auf ganze Leber berech.	Bemerkungen
1	2,520	107	8,98	9,6086	3 Tage gefüttert. Gewichtszunahme 230 g
2	2,250	83	8,59	7,1297	3 Tage gefüttert. Gewichtszunahme 110 g
3	3,200	124	3,87	4,7988	3 Tage gefüttert. Gewichtszunahme 400 g
4	2,800	82	6,71	5,5022	3 Tage gefüttert. Gewichtszunahme 150 g
5	3,100	89	5,81	5,1709	2 Tage gefüttert. Gewichtszunahme 150 g

Dass die Leber meiner Arsenkatzen, die noch länger gefüttert wurden, von sehr hohem Glykogengehalt gewesen sind, ist ausser Zweifel, und um so weniger dürfte der grosse Glykogenverlust durch die verhältnissmässig geringe absolute Milchsäurezunahme zu erklären sein. Dass die Thiere eine mehreren Grammen Glykogen entsprechende Milchsäuremenge durch den Harn abgegeben haben sollten, ist sehr wenig wahrscheinlich, da im Verlaufe der Vergiftung entweder gar keine oder nur sehr geringe Mengen von Harn gelassen, und die Blase post mortem stets leer angetroffen wurde.

Auch in der Muskelsubstanz der mit Arsenik vergifteten Katzen konnte Heffter[1]) keine bedeutendere Zunahme der Milchsäure constatiren. Darin wurde 0,614, resp. 0,589 Proc. Milchsäure als Lactat gefunden, während in frischen ruhenden Muskeln im Mittel 0,487 Proc. Lactat gefunden wurde. Die Milchsäure erwies sich durch ihre Eigenschaft auf polarisirtes Licht als Paramilchsäure.

Wir haben nun weder in der Leber, aus welcher grosse Mengen Glykogen in wenigen Stunden spurlos verschwunden sind, noch in dem Blute, welches alle Körpertheile durchspült, noch im Muskel, wo gewöhnlich die Milchsäure am meisten getroffen wird, eine genügende Menge Milchsäure gefunden, um jenen grossen Glykogenverlust zu erklären. Wir sehen uns jetzt genöthigt, unser Auge den Hauptausscheidungsorganen des Körpers, nämlich Niere und Darm, zuzuwenden. Die Anurie, die die Thiere während der Vergiftung durch Arsenik zeigten, ist wohl die Folge der starken Erniedrigung des Blutdruckes, und wir können vielleicht annehmen, dass Milchsäure in den Nieren zurückgehalten wurde, ohne zur Ausscheidung zu kommen. Auch in der Darmwand, wo wegen der durch Arsenik bedingten Gefässlähmung starke Blutstauung herrscht, könnte dieselbe möglicherweise aufgespeichert werden. Die Ergebnisse der Untersuchung der Nieren und des Magendarmkanales mit Arsen vergifteter, resp. normaler Thiere sind im folgenden Abschnitte mitgetheilt.

V. Milchsäuregehalt der Niere und der Magendarmwand.

a. Arseniknieren.

I. Beide Nieren von zwei mit Arsenik vergifteten Katzen (Versuch VII und VIII), welche gleich nach dem Ausschneiden in Alkohol gebracht worden waren, wurden sammt dem Verdampfungsrückstand des Alkohols im Papin'schen Topf dreimal je $1^1/_2$ Stunde mit viel Wasser ausgekocht. Das vereinigte Decoct wurde eingeengt und auf Milchsäure untersucht.

1) Heffter, Beiträge zur Chemie der quergestreiften Muskeln. l. c.



Aus 73 g Nieren wurde 0,3610 g Zinklactat erhalten, was 0,494 Proc. der Niere entspricht.

II. Die Nieren von der mit Arsenik vergifteten Katze (Versuch IX), welche ebenfalls in Alkohol aufbewahrt worden waren, wurden getrocknet, gepulvert, 2 Tage lang in Soxhlet's Apparat mit Alkohol extrahirt und der Extract weiter auf Milchsäure untersucht.

Aus 36 g Nieren wurde 0,2532 g = 0,703 Proc. Zinklactat erhalten.

Die beiden Portionen von Lactat wurden vereinigt, durch Thierkohle gereinigt und aus Wasser umkrystallirt.

1. 0,2196 g Substanz verloren 0,0285 g, entsprechend 12,98 Proc. Krystallwasser.

2. Die 2,83 procent. Lösung zeigte eine Drehung von —0,231°, woraus berechnet $[\alpha]_D = -8{,}16^0$.

3. 0,1413 g wasserfreier Substanz gaben 0,0469 g, entsprechend 33,19 Proc. ZnO.

b. Normale Niere.

I. Die Hundenieren (Versuch IV) von 46 g, sofort nach dem Herausschneiden zerhackt und ausgekocht, lieferten 0,1028 g = 0,223 Proc. Zinklactat.

II. Die Katzennieren (Versuch V) von 36 g, ebenso behandelt, lieferten 0,0442 g = 0,123 Proc. Zinklactat.

Die beiden Portionen wurden vereinigt, durch Thierkohle gereinigt und aus Wasser umkrystallisirt.

Die 1,56 procent. Lösung zeigte eine Drehung von —0,11°. Daraus $[\alpha]_D = -7{,}05^0$.

Es war bis jetzt nicht mit Sicherheit entschieden, ob die normale Niere Milchsäure enthält oder nicht. Gaglio, der diese Frage berührte, hat in einem Versuche der Hundeniere kaum Spuren, in einem zweiten 0,043 g Milchsäure in 550,0 g Hundeniere gefunden. Als Bildungsstätte für die Milchsäure kommt aber nach Gaglio's Versuchen die Niere wesentlich mit in Betracht; er konnte im Blute, welches er durch eine überlebende Niere geleitet hatte, eine deutliche Zunahme des Milchsäuregehaltes von 0,029 bis auf 0,061 Proc. nachweisen. Er glaubt, dass die beobachtete Milchsäurezunahme nicht durch eine einfache Ausspülung von Milchsäure aus dem Nierengewebe zu erklären sei, dass vielmehr „bei der künstlichen Durchblutung eine neue vorher nicht vorhanden gewesene Menge von Milchsäure entstanden sei". Aus meinen Versuchen geht hervor, dass die normale Niere im Mittel 0,111 Proc. Milchsäure (entsprechend 0,173 Proc. Zinklactat) enthält. Dieser Werth steht zu dem Milchsäuregehalte der normalen Leber in gleichem Verhältniss. Die vergiftete Niere enthält im Mittel 0,598 Proc. Zinklactat entsprechend 0,385 Proc. Milchsäure, was den Werth der Milchsäure für vergiftete Lebern weit übertrifft.

c. Magendarmkanal mit Arsenik vergifteter Thiere.

Der Magen und Darm von einer Arsenikkatze (Versuch IX) wurden sofort nach der Verblutung in ihrer ganzen Länge von der Bauchhöhle herausgenommen, geöffnet und nach dem Abspülen der schleimigen Auflagerungen in Alkohol aufbewahrt. Das Gewicht betrug 144 g. Nach längerem Stehen wurden der Alkohol und das Magendarmstück gesondert auf Milchsäure untersucht.

Aus dem überstehenden Alkohol wurde 0,7439 g Zinklactat erhalten. Das Magendarmstück wurde zerschnitten, mit Alkohol vollständig entwässert, getrocknet, zuerst zur Beseitigung der Fette mit Petroleumäther 5 Stunden lang in Soxhlet extrahirt, dann gepulvert und endlich mit Alkohol am Rückflusskühler 8 Stunden lang ausgekocht. Aus diesem Extract wurde noch 0,2001 g Zinklactat erhalten. Also im ganzen 0,9440 g = 0,655 Proc. Lactat, entsprechend 0,422 Proc. Milchsäure.

1. 0,3029 g der durch Thierkohle gereinigten und aus Wasser umkrystallisirten Substanz verloren bei 105° getrocknet 0,0399 g, entsprechend 13,17 Proc. Wasser.

2. Die 2,97 procent. Lösung zeigte, in 100 mm langer Röhre untersucht, eine Drehung von —0,22°. Daraus $[\alpha]_D = -7{,}41°$.

3. 0,1488 g wasserfreie Substanz gaben 0,0503 g = 33,80 Proc. ZnO.

d. Normale Magendarmwand.

Katze von 3,6 kg, seit 4 Tagen gefüttert, wurde durch die Durchschneidung der Halsgefässe verblutet. Der ganze Verdauungstractus wurde herausgeschnitten, nachdem der Inhalt mit Wasser abgespült war, dreimal je $1^1/_2$ Stunde mit viel Wasser ausgekocht, zerhackt und nochmals ausgekocht. Das vereinigte Decoct eingeengt und auf Milchsäure untersucht. Aus dem ganzen Magendarmkanal, welcher 160 g wog, wurde 0,3998 g Zinklactat erhalten, woraus sich 0,250 Proc. Lactat oder 0,161 Proc. Milchsäure berechnen.

1. 0,1289 g der durch Thierkohle gereinigten Substanz verloren 0,0164 g, entsprechend 12,72 Proc. Wasser.

2. Die 0,25 procent. Lösung zeigte eine Drehung von —0,28°. Daraus $[\alpha]_D = -7{,}73°$.

Sowohl in der normalen, als auch in der mit Arsen vergifteten Magendarmwand wurde also Fleischmilchsäure gefunden. Ihre Zunahme bei der Vergiftung ist eine ziemlich bedeutende (0,422 Proc. gegen 0,161 Proc., d. h. 1 : 2,6). Dass die gefundene Säure nicht etwa durch im Verdauungskanal befindliche Gährungsmilchsäure verunreinigt war, geht aus den angeführten Zahlen hervor.

VI. Zusammenfassung.

Zur besseren Uebersicht stelle ich vorerst die bei der Untersuchung des Blutes und der Organe normaler, resp. mit Arsenik vergifteter Thiere erhaltenen Resultate tabellarisch zusammen. Die Zahlen für die Muskelmilchsäure sind der Arbeit von A. Heffter

entnommen. Alle Zahlen geben den Procentgehalt der Milchsäure im Durchschnitt an.

Tabelle VIII.

	Normal	bei Arsenikvergiftung	Verhältniss der Milchsäurezunahme
Leber	0,113	0,168	1 : 1,5
Blut	0,042	0,113	1 : 2,7
Muskel	0,314	0,388	1 : 1,2
Niere	0,111	0,385	1 : 3,5
Magendarm	0,161	0,422	1 : 2,6

Es ist also kein Zweifel, dass bei der Arsenikvergiftung die Milchsäure in allen darauf untersuchten Körpertheilen deutlich vermehrt ist, und dass in allen Fällen ausnahmslos Fleischmilchsäure und niemals Gährungsmilchsäure gebildet wird. Aus obigen Zahlen lässt sich natürlich der absolute Werth der infolge der Vergiftung entstandenen Milchsäure nicht sicher berechnen.

Annähernd ist nach den bei meinen Versuchen gemachten Beobachtungen die Zunahme für den Körper einer mittelgrossen 3 Kilo schweren Katze auf 2,0 g zu schätzen, wobei allerdings Haut, Knochen, Milz, Lungen und centrales Nervensystem unberücksichtigt geblieben sind. Aus der Leber einer gutgenährten mit Arsenik vergifteten Katze verschwinden im Verlaufe einiger Stunden Mengen von Glykogen, welche man nicht zu hoch auf 5—10 g veranschlagen wird.

Können nun meine Resultate zur Stütze der Annahme dienen, dass dieser rapide Glykogenschwund durch die intra vitam stattfindende Unwandlung der Leberkohlehydrate in Milchsäure verursacht wird?

Die bei obiger Schätzung sich ergebende Menge von circa 2,0 g Milchsäure steht noch in keinem Verhältnisse zu den Dimensionen des Glykogenverbrauches bei der Arsenvergiftung. Bedenkt man aber, dass, abgesehen von dem Milchsäuregehalt der von mir noch nicht berücksichtigten Organe intra vitam ein auch nicht annähernd zu schätzender Theil der infolge der Vergiftung entstandenen Milchsäure der weiteren Oxydation anheimgefallen sein kann, so wird man wenigstens die Möglichkeit nicht in Abrede stellen dürfen, dass das verschwundene Glykogen das Material für die abnorme Milchsäureproduction abgegeben hat. Etwas Sicheres lässt sich aber aus den Resultaten der quantitativen Milchsäurebestimmung zur Entscheidung der aufgeworfenen Frage nicht entnehmen.

Dagegen sind verschiedene andere Umstände hervorzuheben, welche es unwahrscheinlich machen, dass die in den Organen und

im Blute mit Arsen vergifteter Thiere gefundene Fleischmilchsäure aus den Kohlehydraten der Leber entstanden ist.

Trotz der reichhaltigen, einschlägigen Literatur bleibt es bis jetzt für die meisten Fälle noch unentschieden, ob die Fleischmilchsäure im lebenden Organismus aus Kohlehydraten gebildet wird, oder ob sie ein Product der Eiweisszersetzung ist. Die älteren Autoren sehen ohne weiteres die Kohlehydrate als Muttersubstanzen der Milchsäure an. Gaglio hebt die Möglichkeit der Milchsäurebildung aus Inosit hervor.

Zum erstenmal wurde von Boehm[1]) gezeigt, dass die im todtenstarren Muskel gefundene Fleischmilchsäure nicht von dem Glykogen stammt. Er konnte nachweisen, dass bei gänzlicher Abhaltung der Fäulniss trotz der deutlichen Zunahme der ersteren die Menge des letzteren unverändert blieb, was auch Monari[2]) bestätigen konnte.

Eine gewichtige Stütze für die Eiweisstheorie brachten ferner die Arbeiten von Minkowski.[3]) Er constatirte, dass bei entleberten Gänsen die Ausfuhr der Harnsäure bis auf unbedeutende Mengen sinkt, während an deren Stelle Ammoniak und Fleischmilchsäure in annähernd äquivalenten Mengen im Harn auftreten. Sie vermehrten sich bei stickstoffreicher Nahrung und sanken beim Hungern und bei der Kohlehydratnahrung. Minkowski ist daher der Ansicht, „dass die Quelle der Milchsäure nicht in den Kohlehydraten, sondern in den Albuminaten zu suchen ist," und dass sie in dem normalen Zustande mit dem Ammoniak zur Synthese der Harnsäure dienen wird.

Dagegen nimmt Araki[4]) an, dass das Glykogen infolge von Sauerstoffmangel, wie er glaubt, in Zucker und der letztere wieder in Milchsäure verwandelt werde. Als Beweis führt er mehrere Versuche an, die er mit Kohlenoxyd, Amylnitrit und sauerstoffarmer Luft angestellt und wobei eine Glykogenverminderung nebst einer Zunahme der Milchsäure constatirt wurden. Wie kann man aber mit dieser Theorie die von Minkowski beobachtete Thatsache erklären, dass gerade nach der Exstirpation des glykogenreichsten

---

1) Boehm, Ueber das Verhalten des Glykogens und der Milchsäure im Muskelfleisch. Pflüger's Archiv Bd. XXXIII. S. 44. 1880.

2) Monari, Arch. de biol. ital. T. XIII. p. 15. 1890. Citirt nach Neumeister's Lehrbuch der physiol. Chemie. 1893. I. Theil. S. 254. Fussnote.

3) Minkowski, Ueber den Einfluss der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXI. S. 41. 1886.

4) Araki, Ueber die chem. Aenderungen der Lebensprocesse infolge von Sauerstoffmangel. Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. XIX. S. 422. 1894.

Organes, der Leber, die Milchsäure sich vermehrte? Araki sagt bei der Besprechung der Minkowski'schen Arbeit (S. 470): „Man könnte glauben, dass nach Exstirpation der Leber Kohlehydrat statt in Glykogen in Milchsäure überführt werde. Ich möchte hierbei nur hervorheben, dass die Thiere nach diesem gewaltigen operativen Eingriffe wohl stets zu sehr erschöpft und krank sein werden, um sich gut zu nähren, vom Darme her Stoffe zu resorbiren, die in Glykogen umgewandelt werden können“.

Er erklärt aber nicht, warum die Milchsäure gerade bei Eiweissfütterung und nicht bei Kohlehydratfütterung vermehrt wurde.

Wenn wir nun alle Momente betrachten, die das Auftreten der Milchsäure im Harn oder die Vermehrung derselben im Blute verursachen, so sehen wir, dass in allen Fällen eine vermehrte Zersetzung der Eiweisskörper stattfindet. Die Angabe von Fränkel[1]) zeigt, wie Sauerstoffmangel der Gewebe die Eiweisszersetzung steigern kann. Bei der Kälteeinwirkung, wo Araki ebenfalls Milchsäurevermehrung nachweisen konnte, hat C. Veit[2]) neben der Zunahme der Kohlensäureausscheidung und Sauerstoffaufnahme auch eine deutliche Zunahme der Stickstoffausscheidung constatirt. Die angestrengte Muskelarbeit, die Strychninwirkung, das Tetanisiren der Muskel u. s. w. können selbstverständlich auch eine vermehrte Eiweisszersetzung bewirken. Dass bei der Vergiftung durch Phosphor, Arsen und andere ähnliche Gifte ein abnormer Zerfall der Eiweisskörper stattfindet, ist eine schon lange bekannte Thatsache.

Andererseits kennen wir auch Fälle, wo trotz der Milchsäurevermehrung keine deutliche Glykogenabnahme zu constatiren ist. Ich habe anderen Ortes[3]) gezeigt, dass nach der Curarewirkung, welche nach Araki auch Milchsäureausscheidung im Froschharn verursachen soll, häufig noch grosser Glykogengehalt der Leber und Muskeln beobachtet wurde. Nachstehend theile ich noch ein paar Versuche mit, aus denen sich ergiebt, dass auch durch die Aethernarkose eine Vermehrung des Fleischmilchsäuregehaltes der Leber und des Blutes ohne gleichzeitige merkliche Abnahme des Kohlehydratbestandes der Leber hervorgerufen werden kann.

---

1) Fränkel, Ueber den Einfluss der verminderten Sauerstoffzufuhr zu dem Glykogen u. s. w. Virchow's Archiv Bd. LXVII. S. 273. 1876.

2) C. Veit, Ueber die Wirkung der Temperatur u. s. w. Zeitschrift für Physiologie Bd. XIV. S. 51. 1878.

3) Morishima, Ueber Harnsecretion und Glykosurie nach Vergiftung mit Protocuranin und Curarin. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLII. S. 28. 1899.

Versuch X.

Eine mittelgrosse Katze. Vorher nicht besonders gefüttert. Ca. 15 Minuten ätherisirt, dann durch die Durchschneidung der Halsgefässe verblutet.

Blut: 80 g Blut lieferten 0,1134 g = 0,142 Proc. Zinklactat und 0,2195 g Cu entsprechend 0,1155 g = 0,14 Proc. Zucker.

Leber: Gewicht 118 g. 20 g Leber lieferten 0,2039 g = 1,02 Proc. Glykogen. 21 g lieferten 0,4246 g Cu, entsprechend 0,2234 g = 1,06 Proc. Zucker. 56 g Leber lieferten nach der Alkoholmethode 0,1540 g = 0,275 Proc. Zinklactat. 21 g lieferten nach der Wassermethode 0,0618 g = 0,294 Proc. Zinklactat. Im Mittel also 0,284 Proc. Zinklactat.

Versuch XI.

Kaninchen von 2,4 kg. Vor 18 Stunden 50 g Rohrzucker im Magen. Das Thier wurde 15 Minuten lang ätherisirt, dann verblutet.

Blut: 67 g Blut lieferten 0,1387 g = 0,207 Proc. Zinklactat und 0,0401 g Cu, entsprechend 0,0211 g = 0,03 Proc. Zucker.

Leber: Gewicht 77 g. Sofort mit Wasser ausgekocht. 250 ccm Decoct. Davon 25 ccm lieferten 0,6811 g Glykogen. Also in 7,7 g Leber 0,6811 g = 8,84 Proc. Glykogen. 25 ccm lieferten 0,0860 g Cu. Also in 7,7 g Leber 0,0053 g = 0,59 Proc. Zucker. 200 ccm lieferten 0,1542 g Zinklactat. Also in 61,6 g Leber 0,1542 g = 0,250 Proc. Zinklactat.

Tabelle IX.

Versuchsnummer	Blut			Leber			
	Zinklactat in Proc.	Milchsäure in Proc.	Zucker in Proc.	Zinklactat in Proc.	Milchsäure in Proc.	Glykogen in Proc.	Zucker in Proc.
X.	0,142	0,091	0,14	0,284	0,183	1,02	1,06
XI.	0,207	0,133	0,03	0,250	0,161	8,84	0,59

1. 0,2652 g der durch Thierkohle gereinigten Substanz bei 105° getrocknet 0,0337 g entsprechend 12,71 Proc. Krystallwasser.

2. Die 3,55 procent. Lösung der wasserfreien Substanz zeigte eine Drehung von — 0,28°. Daraus berechnet: $[\alpha]_D = -7,88^0$.

Die Werthe für Glykogen und Zucker in der Leber von Versuch X können vielleicht für ein nicht besonders gefüttertes Thier als normal angesehen werden. Beim mit Rohrzucker gefütterten Kaninchen (Versuch XI) wird die Leber sehr glykogenreich gefunden. Trotzdem sehen wir in den beiden Fällen eine deutliche Milchsäurezunahme im Blute und in der Leber in gleichem Maasse wie nach der Arsenikvergiftung.

Obgleich ich nicht in der Lage bin, irgend einen sicheren Beweis dafür zu geben, glaube ich doch mit Berücksichtigung aller bisher angeführten Thatsachen schliessen zu können, dass die Fleischmilchsäure intra vitam nicht aus Kohlehydraten gebildet wird. Die

Milchsäurezunahme und Glykogenabnahme, die von mir bei der Arsenivergiftung und von Araki unter anderen Umständen beobachtet wurden, sind somit zwei nebeneinander auftretende Erscheinungen, die wahrscheinlich durch ein und dieselbe Ursache, vermehrten Stoffzerfall, hervorgerufen werden.

Erwähnt sei hier noch, dass auch der Ausfall der Leberfunktion wie bei der acuten Leberatrophie, den Befunden von Minkowski entsprechend, das Auftreten der Fleischmilchsäure im Harn verursacht. Ob die Betheiligung dieses Momentes nicht auch bei Arsenvergiftung speciell irgend eine Rolle spielen kann, ist vorläufig nicht zu entscheiden.

Die Hauptergebnisse meiner Untersuchungen können folgendermaassen zusammengestellt werden:

1. Die Fleischmilchsäure bildet einen constanten Bestandtheil der frischen normalen Leber, der Nieren, der Magendarmwand und des Blutes.

2. Die Lebermilchsäure erfährt post mortem eine Zunahme, wahrscheinlich auf Kosten des Glykogens. Die Hauptmenge der gebildeten Milchsäure ist aber Gährungsmilchsäure.

3. Intra vitam vermehrt sich die Milchsäure auch bei der Arsenvergiftung. Aber hier wird nur Fleisch- und nie Gährungsmilchsäure angetroffen. Ein Zusammenhang mit dem Glykogenverlust der Leber ist hier sehr unwahrscheinlich.

XIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

149. Beiträge zur Chemie der Ovarialmucoide.

Von

J. B. Leathes, M. B., F. R. C. S., George Henry Lewes Research Student.

Diejenigen Proteïnverbindungen, welche beim Kochen mit Mineralsäuren einen Kupferoxyd in alkalischer Lösung leicht reducirenden Körper abspalten und als Mucinsubstanzen bezeichnet werden, bieten in rein wissenschaftlicher Hinsicht ein doppeltes Interesse. Sie eröffnen einerseits Beziehungen zu den Skelet- und Gerüstsubstanzen niederer Thiere und versprechen andererseits Aufschluss zu geben über die Entstehung von Kohlehydraten aus Eiweissstoffen, da es nicht unwahrscheinlich ist, dass die Kohlehydratcomponenten solcher Proteïnverbindungen direct aus Eiweiss entstanden sind.

Die Kenntniss derartiger Componenten von Eiweissstoffen ist noch eine geringe. Genauer bekannt ist nur das Chondroitin. Sehr wenig Sicheres weiss man in dieser Beziehung von den Substanzen der Mucingruppe. Landwehr[1]) giebt an, aus verschiedenen Mucinen und Mucoiden ein stickstofffreies Polysaccharid erhalten zu haben, welches er thierisches Gummi nannte. Doch obgleich einige andere Experimentatoren glaubten, Landwehr's Arbeit theilweise bestätigen zu können[2]), so ist doch die Beweisführung in keinem Falle vollständig, und die Mehrzahl derjenigen, die Landwehr's Methode angewandt haben, sind zu ganz anderen Resultaten

1) Landwehr, Submaxillarismucin. Zeitschrift für physiol. Chemie Bd. V. S. 371. 1881. Schneckenmucin, ibid. Bd. VI. S. 74. 1882. Pseudomucin, ibid. Bd. VIII. S. 114. 1884.

2) Loebisch, Sehnenmucin. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. X. S. 40. 1886. — Hammarsten, Schneckenmucin. Pflüger's Archiv Bd. XXXVI. S. 381. 1885.



gelangt.[1]) Somit hat man uns den Begriff des thierischen Gummis genommen, ohne etwas anderes an dessen Stelle gesetzt zu haben. Zudem ist es durchaus nicht wahrscheinlich, dass in all' den Formen von Mucinen und Mucoiden die gleiche Carbohydratgruppe diejenigen Eigenschaften bedingt, die für alle Carbohydratderivate als charakteristisch gelten. Unter den neuesten Arbeiten müssen die interessanten Untersuchungen von Fr. Müller erwähnt werden.[2]) Von Mucin ausgehend, das aus bronchitischen Sputa dargestellt war, erhielt er eine rechtsdrehende Substanz, die 3,26 Proc. Stickstoff ergab und sich wie ein Carbohydratderivat, und zwar eher wie ein Ketose-, als ein Aldosederivat verhielt. Dasselbe gab jedoch noch immer die Biuretreaction, war also wahrscheinlich noch nicht vollständig rein. Durch Verseifung des Benzoylesters erhielt er Krystalle, deren Stickstoffgehalt wenigstens mit dem für ein salzsaures Hexosamin berechneten übereinstimmte; die anderen bei der Analyse gefundenen Zahlen stimmten weniger gut. Er schlägt vor, dieses Spaltungsproduct Mucosamin zu nennen. Aus dem Osamin erhielt er ein Osazon, welches ohne Wirkung auf polarisirtes Licht blieb, und dessen Schmelzpunkt zwischen 192° und 196° C. lag[3]). Dieses Osazon ist nach der Meinung von Prof. Emil Fischer kein Glucosazon, sondern möglicherweise Galaktosazon. Jacewicz[4]) erhielt nach Landwehr's Methode aus der Schleimhaut des Magens und der Gedärme vom Ochsen eine Substanz, die auch nach Verseifung des Benzoylesters Stickstoff enthielt, und aus der ein Hexosazon mit dem Schmelzpunkt 185° C. gebildet wurde.[5])

---

1) Schmiedeberg, Ueber die chemische Zusammensetzung des Knorpels. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVIII. S. 355. 1891. — O. Folin, Zur Kenntniss des sogenannten thierischen Gummis. Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. XXIII. S. 346. 1897. — Weydemann, Ueber das thierische Gummi. Marburg 1896.

2) Fr. Müller, Ueber das Mucin. Sitzungsberichte der Gesellsch. zur Beförderung der ges. Wissensch. zu Marburg. Juli 1896.

3) Ibd. 26. Juli 1898.

4) Jacewicz, Maly's Jahrbuch 1898.

5) Dass auch das Eieralbumin, von Ovomucoid befreit, unter gewissen Umständen eine reducirende Substanz zu liefern im stande ist, ist von vielen Autoren angegeben, besonders von Pavy, „The Physiology of the Carbohydrates“; von Weydemann, „Ueber das thierische Gummi“, Marburg 1896; von Eichholtz, „Journal of Physiology“ Bd. XXIII. S. 163; von Hofmeister, Zeitschrift f. physiologische Chemie Bd. XXIV. S. 169. 1898. Neuerdings aber ist Näheres über die Natur dieser reducirenden Substanz von S. Fränkel mitgetheilt (Monatshefte f. Chemie Bd. XIX. S. 747. 1898), der nach Behandlung mit Baryt einen krystallinischen Körper erhielt, welcher bei der Analyse Zahlen lieferte, die die Formel $2(C_6H_9O_4.NH_2) + H_2O$

Noch geringer sind in dieser Richtung die Resultate, die man bei der Untersuchung der Mucoide erhalten hat, welche in den Ovarialcysten in so reichlicher Menge vorkommen. Zwei Erscheinungsformen dieser Substanzen sind besonders beschrieben worden. Der Hauptbestandtheil der stark fadenziehenden Flüssigkeit, die oft in diesen Cysten gefunden wird, ist früher unter den Namen Paralbumin und Metalbumin bekannt gewesen, und ist nach speciellen Untersuchungen von Hammarsten von ihm angemessen Pseudomucin umbenannt worden[1]). Zur Gewinnung desselben empfiehlt Hammarsten folgendes Verfahren: Die Ovarialflüssigkeit wird mit 2 Volumen Alkohol versetzt und mit einem Glasstabe umgerührt, wobei sich das Pseudomucin in Form von Fasern ausscheidet, welche sich auf dem Glasstabe sammeln, ungefähr wie das Fibrin beim Schlagen des Blutes, während die anderen Eiweissstoffe, die in feinen Flocken niedergeschlagen werden, zum grössten Theil in der Flüssigkeit zurückbleiben. Der faserige Niederschlag, unter Alkohol erhärtet, bleibt in Wasser löslich und kann durch Wiederholung der Ausscheidung durch Alkohol schliesslich frei von anderen Eiweisskörpern erhalten werden. Die wässerige Lösung reducirt nicht Fehling'sche Lösung vor dem Kochen mit Mineralsäuren.

Eine andre Form der Ovarial-Mucoide wurde unter dem Namen Paramucin von Katharina Mitjukoff beschrieben, in einer Arbeit aus dem Laboratorium des verstorbenen Prof. Drechsel in Bern.[2]) Diese Substanz war früher als Ovarial-Colloid bekannt. Sie kommt in der Form einer steifen Gallerte vor, von welcher Leinwand nicht benetzt wird, und löst sich, selbst nach längerem Kochen, nicht in Wasser. Beim Hinzufügen von Alkali quillt sie zuerst stark auf und löst sich dann zu einer klaren Flüssigkeit, welche beim Kochen mit Fehling'scher Lösung ohne weiteres eine starke Reduction giebt. In diesem Verhalten und der Unlöslichkeit in Wasser liegt der Unterschied zwischen Paramucin und Pseudomucin. In

berechnen liessen. Auch Otto Weiss beschreibt in einer vorläufigen Mittheilung (Centralbl. f. Physiol. Bd. XII. S. 515. 1898) die Isolirung einer Methylpentose aus dem gleichen Material. Da wir es hier aber besonders mit den sogenannten Mucoiden zu thun haben, so muss die blosse Erwähnung dieser interessanten Befunde genügen. Sie dienen jedoch zum Beweise, dass es nicht übertrieben ist, zu hoffen, dass eine vollständige Aufklärung der Chemie der Mucine auf die chemische Zusammensetzung wenigstens eines typischen Albumins einiges Licht werfen könnte.

1) Hammarsten, Ueber Paralbumin und Metalbumin. Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. VI. S. 194. 1882.

2) K. Mitjukoff, Ueber das Paralbumin. Archiv f. Gynäkologie Bd. XLIX. S. 278. 1895.

derselben Arbeit sind viele Versuche beschrieben, deren Zweck es war, die reducirende Substanz zu isoliren. Der einzige Versuch, der von Erfolg begleitet war, führte zur Darstellung eines krystallinischen Osazons, dessen Schmelzpunkt bei 202° C lag. Aus diesen Untersuchungen wurde geschlossen, dass die reducirende Substanz kein Traubenzucker und wahrscheinlich kein thierisches Gummi sei.

Ich begann meine Untersuchungen ebenfalls im Laboratorium von Drechsel und führte dort die ersten Analysen der von Eiweiss befreiten Grundsubstanz des Paramucins aus. Wenn das Paramucin in 0,3 procent. Salzsäure suspendirt und bei 40° C digerirt wird, so bleibt es eben so ungelöst wie in Wasser, nach Hinzufügung von Pepsin aber löst es sich im Laufe von einigen Stunden vollständig zu einer klaren gelben Flüssigkeit auf. Beim Neutralisiren fällt kein Albuminatniederschlag aus, die Flüssigkeit wird bloss etwas weniger durchsichtig. Beim Kochen mit Fehling'scher Lösung findet keine Reduction statt; aber nach vorherigem Erhitzen mit Mineralsäure scheint die Reduction eben so stark zu sein wie die, welche beim Kochen einer Lösung von unverdautem Paramucin mit Alkali und Kupfer erhalten wird. Somit bewirkt die Verdauung eine Veränderung in der Zusammenstellung des Kohlenhydratcomplexes und verursacht eine Anordnung der Atome, die derjenigen entspricht, die im Pseudomucin fertig vorgefunden wird.

Solch eine verdaute Lösung von Paramucin oder eine Lösung von Pseudomucin mit Kupferacetatlösung versetzt und alkalisch gemacht giebt einen hellblauen, gelatinösen Niederschlag in einer tief violettgefärbten Flüssigkeit. Es ist leicht, sich davon zu überzeugen, dass die Substanz, welche den reducirenden Körper liefert, im Niederschlag sich findet, und dass das Filtrat, wenn nur die richtigen Verhältnisse von Kupfer und Kali getroffen sind, den grössten Theil des Eiweisses und nur wenig von der Substanz enthält. Nach dem Abfiltriren kann der Niederschlag weder durch Waschen mit Wasser noch mit verdünntem Alkali vollständig biuretfrei erhalten werden, weil bei anhaltendem Waschen in Folge von Dissociation theilweise Lösnng erfolgt. Wird er aber ein oder zweimal rasch gewaschen, dann in Säure gelöst, und nach dem Filtriren wieder durch Kali gefällt, so verliert das Filtrat nach genügender Wiederholung des Lösens in Säure und Fällens mit Kali allmählig die Biuretfärbung und kann schliesslich wasserklar und farblos erhalten werden ohne beträchtlichen Verlust an der Menge des Niederschlags.

Wenn diese Kupfer-Kali-Verbindung einige Mal in wenig Salz- oder Essigsäure gelöst und mit Alkohol gefällt wird, so erhält man

einen kupferfreien Niederschlag, der nach dem Auswaschen mit Alkohol und nach dem Trocknen ein vollständig weisses, aschefreies, in Wasser völlig klar lösliches, hygroskopisches Pulver bildet. Die wässrige Lösung, alkalisch gemacht und gekocht, wird gelblich; mit einer Spur Kupfer und Kalilange versetzt, entsteht ein blassblauer Niederschlag, welcher beim Kochen sich nicht entfärbt, kein Kupferoxydul bildet und keine Spur von Biuretreaction wahrnehmen lässt, selbst nach tagelangem Stehen. Mit Salpetersäure wird kein Niederschlag gebildet, und falls die Säure farblos ist, bringt sie beim Erhitzen keine gelbe Färbung hervor. Mit Ferrocyanwasserstoff-, Phosphorwolfram- oder Trichloressigsäure giebt sie keine Trübung. Die Millon'sche sowie die Adamkiewicz'sche Reaction bleiben aus. Nach dem Kochen mit Mineralsäuren findet starke Reduction von Kupferoxyd in alkalischer Lösung statt. Die Substanz enthält keinen Schwefel und keinen Phosphor, ist aber stickstoffhaltig; sie dialysirt, gährt nicht, wird von Speichel nicht verändert und giebt keine Isonitrilreaction.

Die Voraussetzung, dass die so erhaltene Substanz einen reinen chemischen Körper bildet, schien gerechtfertigt, und viel Zeit wurde darauf verwandt, eine Reihe von Präparaten zur Analyse darzustellen. In einigen Fällen wurde die Kupfer-Kali-Verbindung in der eben beschriebenen Weise behandelt und so gut wie aschenfrei erhalten, in andern wurde der von Biuret befreite Kupfer-Kali-Niederschlag mit Alkohol gewaschen, um den Ueberschuss an Wasser zu entfernen, dann mit alkoholischer Salzsäure, schliesslich mit Kupferchlorid behandelt, um das Kali zu entfernen, und dann mit Alkohol chlorfrei gewaschen. Dieser langdauernde Process gab etwas bessere Ausbeute. Aber die Analysen zeigten, dass die verschiedenen Präparate keine zufriedenstellende und beständige Zusammensetzung aufwiesen, wie aus unten stehenden Resultaten zu ersehen ist.

	Präp. I	Präp. II			Präp. VI	
C	45,97	46,08	46,11	—	46,67	46,67
H	7,00	7,64	7,54	—	6,13	6,84
N	—	5,64	5,44	5,45	5,15	5,16

	Präp. III		Präp. IV		Präp. V
C	47,49	47,40	47,70	47,13	47,95
H	6,76	6,87	7,00	6,42	6,49
N	(6,74)	—	5,92	6,22	6,23

Die Stickstoffbestimmungen von Präp. II waren nach Dumas, der Rest nach Kjeldahl ausgeführt. Später wurde ein Theil des Präp. II in vier Fractionen gefällt, und die Stickstoffbestimmungen

von Fraction 1 und 2 nach Kjeldahl ausgeführt, welche 5,39 bezw. 4,95 Proc. ergaben. In den Fällen, in denen die Kupferverbindung analysirt wurde, sind obige Zahlen für kupferfreie Substanz berechnet, in den andern betrug die Asche nicht mehr als 0,1 Proc.

	Mittel von I. II. VI.	Mittel von III. IV. V.
C	46,26	47,60
H	7,02	6,58
N	5,35	6,15

Diese Resultate zeigen, dass den analysirten Präparaten der eigentlichen Substanz verschiedene Mengen eines anderen Körpers anhaften oder mit ihm verbunden sein mussten. Nachdem dieses erkannt war, konnte auch festgestellt werden, dass die Präparate nach 10—30 Minuten lang fortgesetztem Kochen mit Kali eine schwache, aber deutliche Biuretreaction gaben. Zu gleicher Zeit erschien auch eine leichte Kupferreduction. Dieser Umstand war bis dahin nicht bemerkt worden, weil mit weniger Kali und bei kürzerem Kochen die Reactionen ausgeblieben. Diese Thatsache deutet darauf hin, dass in diesen Präparaten die zur Biuretreaction nöthige Gruppe [1]) gar nicht als solche existirte, oder aber nicht in der Form einer offenen Kette enthalten war, und dass erst die Einwirkung des kochenden Kalis entweder diese Umgruppirung der Atome verursachte oder die geschlossene Ringform so öffnete, dass die Biuretreaction zum Vorschein kommen konnte, und zu gleicher Zeit das Aldose- bezw. Ketosecarbonyl frei wurde, um etwas von dem alkalischen Kupfer zu reduciren.

Nach vielen Misserfolgen wurde endlich gefunden, dass eine biuretfreie Substanz erhalten werden kann, wenn die Kupferverbindung mit 5—6 Proc. Salzsäure in je kleinen Quantitäten nicht länger als 3—4 Minuten gekocht, und die Flüssigkeit sofort in 5 Volumen Alkohol gegossen wird. Der Alkohol giebt zunächst höchstens eine leichte Trübung zu erkennen; bei Zugabe von ebensoviel Aether wird die Flüssigkeit erst undurchsichtig, und nach 24stündigem Stehen setzt sich ein feiner Niederschlag an den Glaswänden des Gefässes ab, so dass die Flüssigkeit ganz klar wird. Der abgegossene und eingedampfte Alkohol-Aether enthält eine stark reducirende Substanz, die unter keinen Umständen die Biuretreaction mehr erkennen lässt, aber stickstoffhaltig ist, während der an dem Glase haftende Niederschlag die Biuretreaction giebt.

1) Hugo Schiff, Biuretreactionen. Ber. der Deutschen chem. Gesellsch. Bd. XXIX. S. 298. 1896. Ueber die Verbindungsformen, welche in den Diamiden die sog. Biuretreaction bedingen.



Somit war die Hoffnung gerechtfertigt, dass die reducirende Substanz rein erhalten war. Die Schwierigkeit der weiteren Untersuchung derselben lag nun darin, sie in einer für die Analyse geeigneten Form aus der Lösung zu erhalten. Die farblose wässerige Lösung wurde beim Eindampfen schon bei 35—40° C dunkelbraun gefärbt und gab Caramelgeruch. Selbst in der Kälte über Schwefelsäure in Vacuo hinterblieb ein brauner Syrup. Eine Fällung entstand weder durch Alkohol noch durch viel Aether in irgend einer zur weitern Behandlung passenden Gestalt. Die einzige Möglichkeit, zum Ziele zu gelangen, lag in der Darstellung einer in Alkohol schwerer löslichen Verbindung mit Metallsalzen. Nach Versuchen mit Baryt und anderen Mitteln befriedigte die Anwendung von Kupferchlorid noch am meisten. Zuerst musste durch Entfernung der Salzsäure eine möglichst neutrale Lösung hergestellt werden. Die saure ätherisch-alkoholische Lösung wurde in Gegenwart eines Ueberschusses von reinem Bleicarbonat bei 30—35° eingedampft. Die vom Chlorblei und dem überschüssigen Bleicarbonat abfiltrirte Flüssigkeit wurde mit Schwefelwasserstoff, dann mit schwefelsaurem Silber zur Entfernung der letzten aus dem Chlorblei stammenden Mengen von Salzsäure, wieder mit Schwefelwasserstoff behandelt und endlich die Schwefelsäure genau mit Barythydrat ausgefällt. Die ganz klare und farblose Flüssigkeit wurde darauf mit Kupferchlorid versetzt, welches widerholt auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft war, um soweit als möglich ein neutrales oder basisches Präparat zu erhalten. Dann wurde die mit Kupferchlorid versetzte Lösung auf ein kleines Volumen eingedampft. Nunmehr entstand mit absolutem Alkohol und Aether ein syrupartiger Niederschlag, der unter absolutem Alkohol erhärtet und zu Pulver verrieben werden konnte. Dieses Verfahren ist mit Schwierigkeiten verbunden und von grossem Verlust begleitet, weil die Substanz in absolutem Alkohol nicht unlöslich und ganz ausserordentlich hygroskopisch ist. Die erste in dieser Weise ausgeführte Darstellung ergab eine Ausbeute von nur 0,5 g trockner Substanz, und da ausser C, H und N auch Kupfer und Chlor bestimmt werden mussten, um einen Begriff von der Zusammensetzung der Substanz zu erhalten, so musste der Gedanke, mit diesem Präparat Analysen auszuführen, aufgegeben werden. In einem zweiten Versuche gab die biuretfreie Lösung der reducirenden Substanz, trotzdem mehr Substanz angewandt war, quantitativ ein noch schlechteres Resultat, wahrscheinlich weil dieses Mal das Kupferchlorid nicht basisch genug war. Deswegen gelang auch das Erhärten durch Alkohol nicht. Daher wurde eine con-

centrirte Lösung der Substanz im gewogenen Schiffchen eingetrocknet, dann im Vacuum bei 50° auf constantes Gewicht gebracht und analysirt. Die Analysen ergaben folgende Resultate.

1. 0,1925 im Schiffchen eingetrockneter Substanz gab bei der Verbrennung mit vorgelegten Kupferoxyd, Bleichromat Kupfer- und Silberspirale 0,2504 CO_2 = 0,06829 C = 35,47 Proc., 0,1004 H_2O = 0,01115 H = 5,80 Proc.

2. 0,2269 Substanz gaben 0,2960 CO_2 = 0,08073 C = 35,57 Proc., 0,1152 H_2O = 0,01280 H = 5,64 Proc.

3. 0,2470 Substanz in einem kleinen Röhrchen eingetrocknet nach Kjeldahl gab 0,0091 N = 3,68 Proc.

4. 0,2703 Substanz gleichfalls behandelt gab 0,0097 N = 3,60 Proc.

5. 0,4423 Substanz mit Na_2CO_3 in einer Silberschale eingetrocknet, und über einer kleinen Flamme verkohlt, mit Wasser ausgelaugt und gewaschen gaben 0,1863 AgCl = 0,0461 Cl = 10,43 Proc.; die Kohle geglüht hinterlässt 0,0196 CuO = 0,0157 Cu = 3,55 Proc.

6. 0,4121 Substanz gleichfalls behandelt gaben 0,1700 AgCl = 0,0420 Cl = 10,20 Proc.

	(1)	(2)	Mittel
C	35,47	35,57	35,52
H	5,80	5,64	5,72
N	3,68	3,60	3,64
Cu	3,55	—	3,55
Cl	10,43	10,20	10,31

Nach diesen Zahlen hat das Präparat die folgende Zusammensetzung:

$$(C_{12}H_{21}CuNO_{10} + 2HCl) + 3\,(C_{12}H_{23}NO_{10} + HCl)$$

	ber.	gef.
C	35,79	35,52
H	5,95	5,72
N	3,49	3,64
Cu	3,95	3,55
Cl	11,01	10,31

Ein anderes Präparat wurde in folgender Weise dargestellt. Es ist oben angegeben, dass die Kupferverbindung der ursprünglichen Substanz, die noch etwas die biuretartige Reaction gab, vor dem Erhitzen mit Salzsäure mit Phosphorwolframsäure keinen Niederschlag zeigte. Nach dem Kochen mit verdünnten Mineralsäuren jedoch wurden in jedem Falle Niederschläge mit diesem Reagens erhalten, und diese Niederschläge, von Phosphorwolframsäure mit Baryt befreit, gaben in Wasser gelöst eine intensiv rosarothe Biuretreaction, während die Filtrate keine Spur davon aufwiesen. Es wurden nun 10 g der ursprünglichen Kupferverbindung mit 100 ccm Schwefel-

säure von 2 Proc. so lange gekocht, bis die erste Andeutung einer Dunkelfärbung der Flüssigkeit eintrat. Dieses Erhitzen dauerte etwa 15 Minuten. Nach dem Abkühlen wurde noch Schwefelsäure hinzugefügt mit Phosphorwolframsäure gefällt, filtrirt, das Filtrat durch Baryt von der Schwefelsäure und Phosphorwolframsäure befreit, die neutrale Flüssigkeit mit Kupferchlorid versetzt, bei 40° zum Syrup eingedampft, Alkohol hinzugefügt und filtrirt. Das Filtrat, mit Aether versetzt, gab eine gummiartige Fällung, die durch absoluten Alkohol erhärtet 1,1 g einer fein pulverförmigen Kupferverbindung lieferte, bei deren Analyse die folgenden Zahlen erhalten wurden.

1. 0,1778 Substanz gab bei der Verbrennung 0,2040 CO_2 = 0,0556 C = 31,28 Proc., und 0,0751 H_2O = 0,0083 H = 4,69 Proc.

2. 0,2768 Substanz gab nach Kjeldahl 0,0077 N = 2,78 Proc.

3. 0,3110 Substanz mit Na_2CO_3 verkohlt gaben 0,1251 AgCl = 0,0309 Cl = 9,93 Proc.; die Kohle geglüht lieferte 0,0676 CuO = 0,0540 Cu = 17,31 Proc.

Diese Zahlen ergeben für die Verbindung die Zusammensetzung:

$$3(C_{12}H_{21}CuNO_{10} + HCl) + (C_{12}H_{19}Cu_2NO_{10} + 2HCl)$$

	ber.	gef.
C	31,28	31,04
H	4,69	4,73
N	2,78	3,02
Cu	17,36	17,31
Cl	9,93	9,56

Dieses Präparat enthält mehr Kupfer und weniger HCl als das vorige. Deshalb ist es in Alkohol weniger löslich und konnte als Pulver erhalten werden.

Nach den Analysen dieser in verschiedener Weise dargestellten Präparate hat die reducirende Substanz, welche wir Paramucosin nennen wollen, die Formel:

$$C_{12}H_{23}NO_{10},$$

welche wahrscheinlich auf folgende Weise aufgebaut ist.

$$\begin{array}{l} CHO \\ \dot{C}H \cdot N = CH \cdot (CH \cdot OH)_4CH_2OH \\ (\dot{C}H \cdot OH)_3 \\ \dot{C}H_2 \cdot OH \end{array}$$

Die $CH_2 \cdot OH$-Gruppe rechts zu CO.OH oxydirt würde Chondrosin ergeben, so dass die Substanz als ein reducirtes Chondrosin betrachtet werden kann. Es könnte sich aber auch um ein Dihexosamin oder Saccharosamin handeln:

$$C_{12}H_{23}NO_{10} = C_{12}H_{22}O_{11} + NH_3 - H_2O$$

Dass bei weiterer Spaltung des Paramucosins ein einfaches Osamin gebildet wird, liess sich mit genügender Sicherheit durch folgendes Verfahren erweisen. Wenn die Kupferverbindung statt einige Minuten mit verdünnter Säure gekocht zu werden, mit concentrirter Salzsäure im zugeschmolzenem Rohr in Gegenwart von Zinnchlorür einige Stunden lang bei 100—110° C erhitzt wird, so bildet sich eine dunkle Flüssigkeit mit viel Huminsubstanz. Von Zinn und Kupfer durch Schwefelwasserstoff befreit, und im Vacuum über Kalk bei 40° C concentrirt, liefert dieselbe bei längerem Stehen kleine farblose Krystalle, die von der Mutterlauge befreit und umkrystallisirt werden konnten. Eine Lösung der Krystalle, die Stickstoff und Chlor enthielten, reducirte stark Kupferoxyd. Die Ausbeute aus allen Versuchen, die ich ausgeführt habe, war sehr gering. Nur von einem Präparat erhielt ich so viel, um den Chlorgehalt bestimmen zu können.

0,1492 der dreimal umkrystallisirten ganz farblosen Krystalle gaben 0,0964 AgCl = 0,02389 Cl = 16,01 Proc.

Berechnet für $C_6H_{13}NO_5 \cdot HCl$, 16,47 Proc.

Wenn die Annahme gerechtfertigt sein soll, dass ein Monohexosamin aus einem Dihexosamin abgespalten war, so konnten wir erwarten, die andre Hälfte des Dihexosamins in der Mutterlauge der Krystalle zu finden. Die Mutterlauge wurde mit Hefe geprüft, um festzustellen, ob sie gährungsfähig sei, doch wurde nie eine Spur von Gährung gefunden. Die Mutterlauge reducirt aber noch stark. Somit ist es wahrscheinlich, dass die von dem Dihexosamin abgespaltene Hexose ein nichtgährender Zucker ist. Wenn aber das Dihexosamin ein reducirtes Chondrosin sein sollte, so würde dieses in ein Osamin und reducirte Glycuronsäure, also in ein Osamin und in die der Glykuronsäure entsprechende Hexose, zerfallen. Bekanntlich giebt die Glycuronsäure bei der Reduction Gulose, welche ein nichtgährender Zucker ist.

Die folgenden Versuche weisen darauf hin, dass das Osamin kein Glycosamin sein kann. Paramucin, welches in concentrirter Salzsäure gelöst und dann mit Wasser soweit verdünnt war, dass die Salzsäure ungefähr 3 Proc. der Flüssigkeit bildete, wurde mit etwas Zinnchlorür 3—4 Stunden gekocht. Die Flüssigkeit gab nach der Entfernung des Zinns durch Schwefelwasserstoff eine reichliche Ausbeute an krystallinischem Osazon. Dieses Osazon scheidet sich jedoch nur bei Abkühlung der Lösung aus. Die vielmals umkrystallisirten Krystalle haben einen für Glycosazon zu niedrigen Schmelzpunkt. Der höchste, der gefunden wurde, war 195° C, und der

niedrigste 184° C. Die Krystallform war derjenigen des Glycosazons ganz unähnlich, vielleicht mehr der des Maltosazons gleichend: Rosetten, die nicht aus Nadeln sondern aus breiten Blättchen bestanden. Dass dieses Osazon aber kein Dihexosazon ist, beweist folgende Analyse:

0,1605 des vielmals umkrysallisirten Osazons gaben bei der Verbrennung 0,3580 CO_2 = 0,0976 C = 60,84 Proc. und 0,0888 H_2O = 0,0098 H = 6,15 Proc.

	ber. für Hexosazon	gef.
C	60,33	60,84
H	6,14	6,15

Es blieb nun noch übrig, soweit als möglich den Körper kennen zu lernen, der die Biuretreaction in der ursprünglichen eiweissfrei gemachten Verbindung verursachte. Es ist schon erwähnt, dass dieser Component der Muttersubstanz des Paramucosins durch kurzes Kochen mit Säuren abgespalten und dann entweder durch Phosphorwolframsäure oder durch Alkohol-Aether ausgefällt werden kann. Er ist leicht in Wasser löslich, und die Lösung giebt eine intensiv rosa Färbung mit Alkali und Kupfer, jedoch keine Millon'sche Reaction, keinen Niederschlag mit Ferrocyanwasserstoff- oder Salpetersäure; er ist gar nicht hygroskopisch, seine Lösung trocknet an der Luft zu einer glasähnlichen Masse ein, verhält sich also gar nicht wie ein wahres Pepton. Mit Goldchlorid wird aus der wässerigen Lösung ein Niederschlag erhalten; eine Platinverbindung wird erst durch Alkohol gefällt. Wir haben es also mit einer Base zu thun, welche, dem Protamin ähnlich, die Biuretreaction giebt, ohne Eiweiss zu sein. Es ist bis jetzt nicht gelungen diesen Körper krystallinisch zu erhalten, weder für sich, noch nach der Benzoylirung, noch als Platin- oder Goldsalz.

Das Platinsalz habe ich bis jetzt nur in kleinen Mengen erhalten. Die Menge eines Präparats, das mehrere Mal umgefällt wurde, bis es ganz frei von reducirender Substanz war, betrug nur 0,3 g. Damit wurden die folgenden Analysen ausgeführt:

1) 0,0934 Substanz bei der Verbrennung lieferten 0,1176 CO_2 = 0,03207 C = 34,33 Proc., 0,0463 H_2O = 0,0051 H = 5,50 Proc. und 0,0181 Pt. = 19,38 Proc.

2) 0,2047 Substanz in Wasser gelöst und mit reinem Magnesiummetall versetzt gaben 0,0378 Pt = 19,00 Proc.; die Flüssigkeit mit Ag_2SO_4 und H_2SO_4 behandelt gab 0,1145 AgCl = 0,0282 Cl = 13,77 Proc.: das Filtrat vom AgCl zur Trockne eingedampft gab nach Kjeldahl 0,02842 N = 13,88 Proc.



Aus diesen Zahlen lässt sich die folgende Formel berechnen:

$C_{29}H_{56}N_{10}O_8PtCl_4$

	ber.	gef.
C	34,52	34,33
H	5,55	5,50
N	13,88	13,89
Pt	19,24	19,19
Cl	14,12	13,77

Die Analysenergebnisse sind aber unsicher und auf die Formel ist daher kein grosses Gewicht zu legen. Wahrscheinlich handelt es sich um eine protaminartige Base, die mit dem Paramucosin in verschiedenen Verhältnissen fest verbunden ist. Das Paramucosin muss als ein Dihexosamin unbekannter Kohlenhydrate angesehen werden.

Ueber die Natur der Base, sowie des Osamins und der mit diesem verbundenen Hexose hoffe ich in nächster Zeit weiteres mittheilen zu können.

XIV.

Bemerkung zu dem Aufsatz von Dr. G. N. Durdufi: „Die Asphyxie als Cardiotonicum."

Von

A. Mankowski,

Assistenten am Institute für allgemeine Pathologie an der Universität Kieff.

In seiner Mittheilung: „Die Asphyxie als Cardiotonicum" (dieses Archiv Bd. LXIII, Heft 1 und 2, S. 119) spricht Dr. Durdufi folgende Hypothese aus:

„Die Asphyxie übt eine ‚analeptische' belebende Wirkung nicht als solche aus, d. h. nicht wegen der Kohlensäureanhäufung im Blute, sondern indirect, indem die durch die Asphyxie erzeugte Venosität des Blutes die günstigen Bedingungen darstellt, unter welchen das Epinephrin (die wirksame Substanz der Nebenniere) seine physiologische Aufgabe am leichtesten zu erfüllen vermag. Es ist ja von Langlois und anderen bewiesen worden, dass diese Substanz sehr leicht oxydirt wird, wodurch ihre Eigenschaft, den Blutdruck zu steigern und das Herz zu stimuliren, verloren geht."

Dabei führt Dr. Durdufi eine Mittheilung von Lauder Brunton (S. 120) über ein Volksmittel in Fällen von Ohnmacht an, als in der ihm zu Gebote stehenden Litteratur einzig dastehenden Hinweis, der die Richtigkeit dieser Hypothese stützen könnte. In Anbetracht des Interesses, welches ich sowohl früher, als auch jetzt den Arbeiten über die Funktion der Nebennieren entgegenbringe, erlaube ich mir, die Mittheilung des geehrten Herrn Collegen Dr. Durdufi durch die Bemerkung zu vervollständigen, dass oben erwähnte Hypothese schon vor einigen Jahren in etwas bestimmterer Form ausgesprochen worden ist (Cybulski), und dass Versuche, welche diese Hypothese bestätigten, von mir im Jahre 1897 ausgeführt worden sind. So findet man in meiner Arbeit „Ueber die belebende Wirkung des Nebennierenextractes beim Chloroformscheintod" (Podwyssozky's Archiv für Pathologie Bd. IV, 1897, S. 193)

cursiv gedruckt: „Nicht die Kohlensäure bedingt eine Erhöhung des Blutdrucks bei Asphyxie, sondern das Nebennierensecret". —

Angeregt wurde ich zu meinen Versuchen, die mich zu diesem Schluss brachten, durch die schon im Jahre 1896 ausgesprochene Hypothese von Prof. Cybulski[1]), welche ich in der Arbeit von Dr. Szymononicz: „Die Funktion der Nebennieren" vorfand und die ich auch an gehöriger Stelle anführte (S. 193).

Doch halte ich es für zeitgemäss, sagen zu müssen, dass bei näherem Eingehen auf die Frage über die Wirkungsweise des Nebennierensecrets (nach Langlois — Epinephrin) auf das Zustandekommen der Blutdrucksteigerung bei Asphyxie ich mich zu dem von mir früher angenommenen Standpunkte nur noch mit einiger Zurückhaltung bekennen kann; denn etliche späterhin ausgeführte Versuche veranlassen mich zu glauben, dass die Blutdrucksteigerung bei Asphyxie, ausser durch das Nebennierenextract, noch durch andere Momente bedingt ist.

---

1) Szymononicz, L., Die Funktion der Nebenniere. Pflüger's Archiv für die ges. Physiologie Bd. LXIV, Heft 3 und 4. 1896.

XV.

Aus dem pathol. Laboratorium von Prof. Stokvis zu Amsterdam.

Beiträge zur Lehre der Immunität und Idiosynkrasie.

Von

Dr. H. Zeehuisen in Utrecht,
ehem. I. Assistent des Laboratoriums.

I. Ueber den Einfluss der Körpertemperatur auf die Wirkung einiger Gifte an Tauben.

Schluss (vgl. dieses Archiv Bd. XXXV, S. 181–212 und S. 375—400).

3. **Strychnin.** Die Wirkung des subcutan applicirten Strychnins offenbart sich bei der Taube hauptsächlich durch das Auftreten allgemeiner Convulsionen, welche in der Regel anfallsweise erfolgen. Anfänglich scheint das Thier nur erregt, wie gehetzt, mit prominirenden Bulbis. Dasselbe steht in aufrechter Haltung scheinbar vollkommen unbeweglich; die gewöhnliche Lebhaftigkeit der in einer Glasglocke sich aufhaltenden Taube ist für einen Augenblick gehemmt. Es wird nun bald, oftmals schon nach 1/2 bis 1 Minute, zuerst ein nur locales, sich schnell über den ganzen Körper verbreitendes Zittern beobachtet. Die Athmung erscheint mitunter etwas schneller als normal; in der Regel sind aber keine bedeutenden Veränderungen der Respirationsfrequenz zu constatiren. Auch die Körpertemperatur und die Pulsfrequenz werden in den meisten Fällen nicht erheblich beeinflusst. Die Reflexerregbarkeit ist sehr erhöht, so dass jetzt schon durch eine Berührung der Glasglocke oder einen Schlag gegen den Tisch ein allgemeiner Krampfanfall ausgelöst werden kann. Die Flügel zeigen demnächst leichte Krämpfe, ebenso wie der Kopf; das Thier beugt den Kopf mehrmals nach hinten über zwischen den Pfoten oder im Gesäss, führt also gewissermaassen Schnabelbewegungen aus. Die Flügelkrämpfe gestalten sich immer ausgiebiger, die Flügel werden mitunter fast völlig ausgebreitet. Das Thier wird jetzt höchst unruhig, indem abwechselnd an verschiedenen Körperregionen blitzartige Krämpfe auftreten, bis das-

selbe schliesslich mit oder ohne Opisthotonus zusammenbricht und entweder auf den Rücken stürzt oder zum Theil stehend bleibend, sich bald aus dem Anfall erholt. Ersterenfalls können diese Anfälle sogar mit Perioden vollständiger Erholung abwechseln; in mehreren Fällen aber gehen die einzelnen Anfälle mitunter allmählich in einander über, indem dieselben nur durch Remissionen abgegrenzt sind, und nach einem kürzeren oder längeren Convulsionsstadium unter abwechselnder Verengerung und Erweiterung der Pupillen den tödtlichen Ausgang herbeiführen. Nach jedem Anfall ist die Respirationsfrequenz in der Regel sehr erhöht, die Körpertemperatur hingegen etwas erniedrigt [1]). In einem der in der Tabelle I aufgenommenen Versuche, in welchem die Giftmenge 1,25 mg pro Kilogramm Körpergewicht betrug, sank die Körpertemperatur sogar von 41,3° C. bis auf 37° C., in einem zweiten Fall entstand während des dritten Krampfanfalles eine besonders heftige Polypnoe, während die Körpertemperatur anstatt einer Erniedrigung eine Erhöhung darbot.

Die Dauer des Vergiftungsprocesses ist eine relativ kurze; nach Application kleinerer Giftmengen (1 mg Nitras strychnini pro Kilogramm Körpergewicht) erscheint das Thier nach 30 bis 40′ wieder vollkommen normal, zumal wenn dasselbe ruhig gehalten wird, nach grösseren Dosen sind die Anfälle mitunter nach einer Stunde noch nicht erloschen. Der Tod tritt, je nach der Intensität der Anfälle, nach wenigen Minuten bis zu einer Stunde ein. Nach Ueberstehung grösserer Giftmengen sind die meisten Thiere sehr geschwächt, so dass dieselben auch nachher nicht mehr zu grösseren Excursionen befähigt sind.

Die toxischen und die letalen Giftmengen schwanken innerhalb enger Grenzen und betragen in der Regel 1 bis 1,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Allgemeine Krampfanfälle werden bei ruhiger Umgebung in den meisten Fällen erst nach der Application von 1,2 mg pro Kilogramm Körpergewicht beobachtet, in einzelnen Fällen aber schon nach 1 mg; nach 1,25 mg erfolgten in 50 Proc. der Fälle allgemeine Krampfanfälle, nach 1,5 mg ausnahmslos. Die minimale letale Giftmenge beträgt ungefähr 1,25 mg pro Kilogramm Körpergewicht, indessen war der Verlauf sogar nach 1,5 und 1,6 mg mehrmals günstig.

---

1) Diese Erniedrigung der Körpertemperatur hatten für Säugethiere schon Harnack und Hochheim auseinandergesetzt (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXV, S. 22—24, 39—41, vgl. auch meine früheren Arbeiten über Apomorphin und Morphin (Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXV, S. 191).



Aus letzteren Gründen stiess das Studium des Einflusses der Abkühlung und der Erhitzung auf die Strychninwirkung auf grössere Schwierigkeiten als dasjenige des Einflusses dieser Momente auf die Apomorphin- und Morphinwirkungen. Insbesondere ist die geringe Differenz zwischen Krampfdosen und tödtlich wirkenden Giftmengen ein nicht zu unterschätzender Nachtheil. Und zwar erfolgte bei der normalen Taube (Tabelle I) nach 1,25 mg pro Kilogramm Körpergewicht ebensowohl wie nach 1,5 mg in 2 von 8, resp. 7 Versuchen der Tod.

a) Der Einfluss der Abkühlung auf die Krampfwirkung des Strychnins ist ein leicht hemmender. In mehreren Fällen trat der erste Krampfanfall bei den abgekühlten Thieren — vor allem nach leichter Abkühlung — später in die Erscheinung, in einigen Fällen wurden sogar bei denselben nur Flügelkrämpfe wahrgenommen (vgl. die Tabellen II und III). Die Tabelle II enthält die an zehn leicht abgekühlten Tauben (Abkühlung um 2 bis 5° C.) vorgenommenen Versuche. In 3 Fällen (Nr. 5, 7 und 8) war ein bedeutender Einfluss der Abkühlung zu constatiren, in zwei derselben hatte das normale Thier zahlreiche Anfälle, während das abgekühlte Thier nur Flügelkrämpfe darbot, im dritten traten die Krampfanfälle bei der abgekühlten Taube erst nach 20 Minuten auf, und blieb dieselbe am Leben, im Gegensatz zum Controlthier, welches nach 13 Minuten verendete. In zwei anderen Versuchen (Nr. 1 und 2) zeigte sich die hemmende Wirkung der Abkühlung nur durch verspätetes Auftreten der Flügelkrämpfe; von Krampfanfällen war hier weder bei den normalen noch bei den abgekühlten Thieren die Rede. In den drei übrigen Versuchen (3, 4 und 6) bekam man zwar den Eindruck, dass die abgekühlten Tauben im allgemeinen eine etwas schwächere, resp. langsamer verlaufende Krampfwirkung erlitten, diese Differenzen konnten aber nicht in Zahlen ausgedrückt werden. Die Mortalität dieser Versuche mit leicht abgekühlten Tauben war derartig, dass von zehn abgekühlten Tauben 3, von 8 Controlthieren 2 gestorben sind, so dass eine Veränderung der Mortalitätsverhältnisse durch die leichte Abkühlung im grossen Ganzen nicht constatirt werden kann.

Die hochgradige Abkühlung hatte im Gegentheil auf die Mortalität einen entschieden ungünstigen Einfluss, so dass von den 7 Controlthieren nur 2, von den acht abgekühlten sogar sechs starben. Dieselbe schwankte in den einzelnen Versuchen zwischen 6,3 und 14,4° C. (vgl. Tabelle III). Die Mortalität der hochgradig abgekühlten Thiere war also ungleich bedeutender als diejenige der normalen, und das gelegentliche Ausbleiben grösserer Krampfanfälle

(vgl. Versuch 6) bei den abgekühlten Tauben nach Einverleibung grösserer Giftmengen war ganz einfach aus dem Lähmungszustand zu erklären, in welchen die bereits sehr heruntergekommenen Tauben sofort geriethen. Im allgemeinen traten bei den stark abgekühlten Tauben nur leichte Krampfanfälle auf, in den meisten Fällen wurden sogar nur continuirliche Zuckungen des Rumpfes und fortwährende Flügelkrämpfe gesehen, so dass in dieser Beziehung — aber nur in dieser einen Hinsicht — der Einfluss der Abkühlung auf die Wirkung des Strychnins ein leicht hemmender war. Die Resorption des Strychnins geschah offenbar auch bei einer Körpertemperatur, welche bis auf 27,5—29° C. herabgesetzt war, ebenso leicht wie bei normalen Thieren. Der Augenblick des Auftretens der ersten Erscheinungen lässt sich bei den abgekühlten Thieren nicht immer genau feststellen, indem die meisten abgekühlten Thiere Tremoren und Flügelkrämpfe darbieten; es wurden mitunter aber auch bei denselben nach Strychninapplication heftige Krämpfe ausgelöst.

Das einzige bemerkenswerthe Factum bei der abgekühlten Taube bildet also das mitunter nach der Application grösserer Strychninmengen vollständige Ausbleiben, resp. verspätetes oder schwächeres Auftreten der allgemeinen Krampfanfälle. Die Mortalität wird durch Abkühlung im grossen Ganzen eher gesteigert als herabgesetzt, bei hochgradiger Abkühlung constant und entschieden gesteigert.

b) Der Einfluss der Erhitzung der Taube auf die Strychninwirkung war in jeder Beziehung günstig.

Es wurde die Erhitzung zum Theil in anderer Weise wie bei den Apomorphin- und Morphinversuchen vorgenommen (Tabelle IV und V), und zwar nicht nur in heisser Luft (Tabelle IV) nach früher beschriebener Methode, sondern auch in heissem Wasser (Tabelle IV). Bei der Lufterhitzung wurde sowohl schnelle wie allmähliche Erhitzung herbeigeführt. Der Erfolg war in beiden Fällen der nämliche, d. h. Krämpfe traten nicht oder nur spät und vereinzelt in die Erscheinung, dauerten kurz, führten nicht zum Tode. Dennoch war es leicht möglich, durch Erhöhung der Strychninmenge heftige Krampfwirkung und tödtlichen Ausgang herbeizuführen. Versuche letzterer Art sind aber der Uebersichtlichkeit halber nicht in die Tabelle aufgenommen. Der Grad der Erhitzung schwankte in den einzelnen Versuchen zwischen 0,8 und 2° C., so dass die höchste Körpertemperatur im Augenblick der Strychnininjection 43,8°, die niedrigste 42,7° betrug. Die Körpertemperatur der Controlthiere schwankte zwischen 40,3 und 42,5°. Von den sechs normalen Tauben verendete eine, Krämpfe traten bei fünf derselben auf, bei dreien sogar sehr

heftig. Die Krämpfe führten im letal verlaufenden Falle sehr schnell zum Tode (13′). Die acht erhitzten Thiere blieben alle am Leben, nicht nur die schnell, sondern auch die langsam erhitzten. Eines derselben hatte nach 20′ einen sehr leichten Anfall — das Controlthier nach 8½′ den ersten und nachher acht weitere schwere Anfälle, ein zweites Thier nach 12½′ einen leichten Anfall — das Controlthier fünfzehn heftige Anfälle, der erste nach 8½′; ein drittes breitete nur einmal die Flügel aus, während die fünf anderen Thiere gar keine Anfälle darboten.

Die Erhitzung in Wasser (Tabelle V) fand in der Regel zu gleicher Zeit mit der Lufterhitzung statt, so dass die Ergebnisse der in den Tabellen IV und V niedergelegten Versuche auch untereinander vergleichbar sind. Aus den 5 Versuchen dieser Reihe ergiebt sich in schlagender Weise, dass die durch Erhitzung der Taube hervorgerufene relative Immunität auch für die in Wasser erhitzten Thiere gelten darf. Die beiden mit 1,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht injicirten, ziemlich intensiv erhitzten Tauben boten gar keine Anfälle dar, ebensowenig wie das mit 1,3 mg pro Kilogramm Körpergewicht injicirte Thier, welches ebenfalls intensiv erhitzt war. Nur nach 1,25 mg erfolgte (Versuch 1 und 2) eine relativ leichte Krampfwirkung. Indessen ist bei letzteren Versuchen zu betonen, dass Nr. 1 nur um 0,6° C. erwärmt war, dass Nr. 2 nach intensiver Erhitzung (um 1,4° C.) Fliehversuche anstellte, so dass es diesem Thiere nach 20′ gelungen war, sich aus dem Wasser herauszubefördern und im Schornsteine des Brutkastens sich dem kalten Luftzuge auszusetzen. Erst nach 22′ trat der einzige, sofort zum Tode führende Anfall auf.

Mit diesen erläuternden Bemerkungen ist der mitigirende Einfluss der vor der Injection des Strychnins angestellten Erhitzung der Thiere auf die Krampfwirkung des Strychnins und in zweiter Instanz auch auf die deletäre Wirkung, welche ja zum Theil mit der Krampfwirkung zusammenhängt, sichergestellt.

Die neben den Versuchsprotokollen aufgestellten Bemerkungen enthalten noch Folgendes: Eine normale oder erhitzte Taube, welche (Tabelle IV Nr. 1) 30′ nach einer noch eben keine Krämpfe auslösenden Giftmenge einer abermaligen Strychnininjection unterzogen wurde (0,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht), bekam keine allgemeinen Krämpfe, ebensowenig wie ein zweites Thier, dessen Körpertemperatur nach 34′ (Tabelle III Nr. 3) bestimmt wurde, ohne zum zweiten Male injicirt zu sein. Das Eintauchen in kaltes Wasser, der Kältereiz, stellte im Gegentheil einen heftigeren Reiz in diesem Stadium der Vergiftung dar als die Hinzugabe einer zweiten, sei es

auch kleineren Giftmenge, oder als die Application des Thermometers in der Cloake. Schnelle Abkühlung erhitzter Strychninthiere führte (Tabelle V Nr. 1, 3, 5) constant Krampfanfälle, ja den Tod (Nr. 3 und 5) herbei in einer Periode, in welcher die Thiere bei ruhigem Verhalten in der Regel gar keine Krämpfe mehr bekamen. Ein gleiches Verhalten ergaben normale Strychninthiere (Tabelle I, Tabelle II Nr. 1), wenn dieselben in kaltes Wasser eingetaucht wurden, während plötzlicher Temperaturwechsel im entgegengesetzten Sinne (Tabelle V Nr. 5) das sofortige Aufhören des Anfalles auslöste. Die Zahl der in den Tabellen aufgenommenen Fälle dieser Art ist zwar unbedeutend, aber mehrere ganz gleich verlaufende Versuche sind nicht erwähnt worden.

Die letzten bei den erhitzten Thieren erhaltenen Beobachtungen beziehen sich auf die Veränderungen der Körpertemperatur nach der Application kleinerer und grösserer Giftmengen. Die bei den Apomorphin- und Morphinthieren festgestellte „Ueberhitzung“ konnte auch in denjenigen Fällen, in welchen vorher in Luft erhitzte Thiere eine Strychninapplication erhalten hatten mitunter nachgewiesen werden. Aus der Tabelle V ergiebt sich, dass die Körpertemperaturen der Wasserthiere 2 und 5 nicht ungewöhnlich hoch sind, Nr. 5 hat sogar eine beträchtliche Erniedrigung erlitten, welche zum Theil von einem kurzdauernden Aufenthalt in kalter Luft herrührt. Die Betrachtung der Tabellen IV und VI lehrt aber, dass auch bei erhitzten Strychnintauben die Krämpfe eine mehr oder weniger intensive Erhöhung der Körpertemperatur herbeiführen können. Einige ausschliesslich zu diesem Zwecke angestellten Versuche findet man in der Tabelle VI, Fälle 3, 4 und 5. Diese Tabelle enthält eine Uebersicht über die Reizwirkungen, welche eine plötzliche Erhitzung bei einigen mit grösseren Strychnindosen vorbehandelten Tauben auszulösen im stande ist. Die Erhitzung, resp. der Hitzereiz [1]), löst, wie wir gesehen haben, nur innerhalb sehr enger Grenzen einen mitigirenden Einfluss auf die Strychninwirkung aus, so dass nach einer kleinen Erhöhung der Strychninmenge die Sache sich ganz anders gestaltet, und die Krampfwirkung bei allen diesen Tauben den Tod herbeiführte. Die Körpertemperatur in diesen Fällen war aber nicht erniedrigt wie bei normalen Thieren (Tabelle I),

1) Auch der Hitzereiz hat einen entschieden mitigirenden Einfluss auf die Auslösung der Strychninkrämpfe. In mehreren Versuchen wurden also die Thiere sofort nach der Injection in den erhitzten Brutkasten versetzt, während in den in den übrigen Tabellen aufgenommenen Versuchen die Thiere anch vorher erhitzt worden waren.



sondern sehr beträchtlich erhöht, sehr viel höher als zu Anfang des Versuches. Die Deutung dieser Ergebnisse ist nach den beim Morphin und Apomorphin angeführten Thatsachen sehr leicht; die Wirkung auf die Körpertemperatur ist aber beim Strychnin nicht nur durch Aufhebung der Polypnoe, welche in zwei der 3 Versuche der Tabelle VI sogar absolut nicht in die Erscheinung trat, zu deuten, sondern es muss dieselbe den heftigen, schnell aufeinanderfolgenden Krampfanfällen und der durch letztere hervorgerufenen, längere Zeit anhaltenden Athmungsfrequenz, resp. Beeinträchtigung, zugemuthet werden, so dass auch hier die nur um 1,5° (Versuch Nr. 5 Tabelle VI) die Körpertemperatur der normalen Taube übersteigende Lufttemperatur gleichsam auf einen bereits todten Körper einwirken, die Körpertemperatur der betreffenden Taube also die Temperatur der umgebenden Luft sogar beträchtlich überschreiten konnte (46,4°). Die postmortalen Körpertemperaturen bleiben im allgemeinen — vielleicht des schnellen Ablaufes der Strychninvergiftung halber — etwas hinter den bei den Morphinthieren wahrgenommenen kolossalen Temperaturen (47,2°, 47,5°) zurück. Nichtsdestoweniger ist die Schnelligkeit des Ansteigens der Körpertemperatur der Strychninthiere zu betonen, welche ohne Zweifel ungleich grösser ist als diejenige der Apomorphin- und Morphintauben, weil bei letzteren wahrscheinlich durch die Polypnoe diese Ueberhitzung für längere Zeit hintangehalten werden kann. Die Strychninkrampfvergiftung verläuft im allgemeinen sehr schnell, und nur in den Fällen heftiger Krampfwirkung war die Hyperthermie deutlich ausgesprochen; andererseits führt die sehr langdauernde Krampfwirkung des Apomorphins und vor allem des Morphins im erhitzten Luftraum zu einer noch intensiveren Ueberhitzung der Taube.

Die kurz skizzirten Versuche führten zu folgenden Schlüssen:

1. Bei der Taube wird die Geschwindigkeit der Resorption und Elimination des (subcutan applicirten) Strychnins weder durch Abkühlung, noch durch Erhitzung in auffälliger Weise beeinflusst. Dieses Factum geht beim Strychnin vor allem aus dem schnellen Verlauf der Vergiftungen bei abgekühlten und erhitzten Tauben hervor.

2. Strychnin ruft weder bei normalen, noch auch bei abgekühlten und erhitzten Tauben eine deutliche Veränderung der Respirationsfrequenz hervor (nur gelegentlich wird nach den Anfällen Polypnoe beobachtet).

3. Die Körpertemperatur der Taube wird durch Strychnin im allgemeinen herabgesetzt, sowohl bei normalen wie bei abgekühlten und erhitzten Tauben.



Nach der Application sehr grosser Strychninmengen steigt die Körpertemperatur erhitzter Thiere mehrmals. Dieselbe lässt sich wegen des schnellen Verlaufes der Strychninwirkung am besten in der Art demonstriren, dass die Thiere vorher mit Strychnin injicirt, dann sofort im Wärmekasten in ein um 1,4 bis 1,5° C. über die Körpertemperatur gehaltenes Medium versetzt werden.

4. Schnelle Application kalten Wassers — resp. kalter Luft, nämlich bei erhitzten Tauben — wirkt als Reiz auf die strychninisirte Taube ein, wenn dieselbe schon ein Stadium der Vergiftung erreicht hat, in welchem für gewöhnlich keine Krämpfe mehr vorkommen, oder wenn sie mit subtoxischen Strychnindosen behandelt ist. Der Wärmereiz wirkt innerhalb gewisser Grenzen mitigirend auf die Krampfwirkung.

5. Die abgekühlte Taube ergiebt im allgemeinen eine etwas geringere Krampfwirkung und bei höheren Graden der Abkühlung eine Erhöhung der Mortalität gegenüber der normalen Taube; die erhitzte Taube ist nicht nur weit weniger empfindlich gegen die Krampfwirkung des Strychnins, sondern die Mortalität derselben ist zu gleicher Zeit herabgesetzt.

Der Einfluss der Abkühlung auf die Krampfwirkung des Strychnins hat also eine grössere Aehnlichkeit mit demjenigen der Morphin-, als mit demjenigen der Apomorphintauben, insofern als bei beiden erstgenannten Giften die Abkühlung einen etwas hemmenden Einfluss auf die Auslösung der Krampfwirkung und auf die Intensität derselben ausübte. Andererseits hat sowohl die Mortalität der Strychnintauben, wie diejenige der Apomorphintauben eine Zunahme erlitten, und ähneln die bei diesen beiden Giften wahrgenommenen Krampfformen sich untereinander mehr als die sehr protrahirten, fast immer mehr oder weniger continuirlichen, mehrmals 1 bis 2 Stunden in Anspruch nehmenden Morphinkrämpfe. Von den Apomorphin- und Morphinkrämpfen beiden unterscheiden sich die nach Strychninapplication auftretenden Krämpfe durch den auseinandergehenden Einfluss der Erhitzung. Derselbe ist bei den zwei ersteren Giften ein in hohem Maasse fördernder, beim Strychnin im Gegentheil ein herabsetzender, ja ein mitunter hemmender. Selbstverständlich wird der Tod in vielen Fällen bloss durch die Intensität der Krämpfe ausgelöst, indessen ist das nicht immer der Fall, insofern als mehrmals das abgekühlte Thier nach Strychnininjection stirbt, ohne dass erhebliche Krämpfe aufgetreten sind. Derartiges fanden wir gleichfalls bei den Apomorphinthieren, im Gegensatz zu den Morphintauben, bei welchen die Mortalität vielleicht durch die sogar nach grossen Giftmengen noch immer zu constatirende Langsamkeit der Wirkung herabgesetzt wird.

Die erhitzten Thiere verhalten sich betreffs der Mortalität ganz anders wie die Apomorphin- und Morphintauben. Bei letzteren wird die minimale letale Giftmenge durch Erhitzung herabgesetzt, nähert sich den toxischen Giftmengen, beim Strychnin scheint dieselbe im Gegenteil etwas in die Höhe zu gehen. Der Umstand, dass Krampfdosen und letale Giftmengen beim Strychnin bei der Taube einander so nahe stehen, ermöglicht es nicht, diese Differenzen in Zahlen auszudrücken, wie das bei den zwei anderen Alkaloiden so leicht darzustellen war. Im allgemeinen muss den erhitzten Tauben — deren Idiosynkrasie dem Apomorphin und Morphin gegenüber so deutlich war — eine gewisse Immunität den Strychninkrämpfen gegenüber zugemuthet werden. Diese Differenz ist insofern verständlich, als die Angriffspunkte der Strychninkrampfreflexe vielleicht nicht demselben Gebiete des Centralnervensystems angehören wie diejenigen der durch Apomorphin und Morphin ausgelösten Krampfreflexe. Letztere sind mehr als cerebrale, die Strychninreflexe mehr als medulläre Reizzustände zu verzeichnen. Vielleicht dass die Differenz zur Deutung des auseinandergehenden Verhaltens der Taube gegen Strychninkrampfwirkung einerseits und cerebrale Krampfwirkung andererseits beitragen möchte.

Im Anschluss an diese Betrachtungen über die Strychninkrampfwirkung soll auf die verschiedene Empfindlichkeit der Kalt- und Warmblüter und der letzteren unter einander gegen Strychnin hingewiesen werden. Die sehr warmblütige Taube gehört zu den relativ wenig empfindlichen Thieren, indem eine Strychninmenge von 1,6 bis 1,8 mg pro Kilogramm Körpergewicht erst mit einiger Sicherheit den Tod herbeizuführen vermag. Indessen wird die Krampfwirkung sowohl bei der Taube, wie beim Säugethier (durch Eintauchen in heisses Wasses, Versetzen in heisse Luft) durch Erhitzung herabgesetzt.

Bei Kaltblütern — welche sogar bei niederer Temperatur des umgebenden Mediums nicht vollständig immun gegen Strychnin sind — besteht ein grosser Einfluss der Körpertemperatur auf die Strychninwirkung und auf die Wirkung einiger anderer Gifte. Für das Digitalin hat Stokvis[1]) die Wirkung auf das isolirte Froschherz bei jeder willkürlichen Temperatur, sogar bei 4° C., demonstrirt, wenn auch im letzteren Falle nur nach der Application grösserer Digitalinmengen. Auch beim Cocaïn (Ugolino Mosso) war die Wirkung bei 32° C. intensiver als bei niedrigeren Temperaturen, und die Nachprüfung eines von Kunde[2]) und Luchsinger[3]) angestellten Versuches ergab mir, dass ein Frosch nach der subcutanen Injection einer kleinen Strychninmenge (1/2 mg) bei einer Wassertemperatur von 12° C. gar nicht reagirte, während ein zweiter Frosch gleichen Körpergewichtes bei 32° C. schon nach 11′ an den Folgen dieser Strychninapplication verendete.

---

1) Stokvis, Over den invloed van eenige stoffen uit de digitalisgroep op het geisoleerde kikvroschhart by verschillende temperaturen. Donders' Feestbundel. 1888 p. 465.

2) Kunde, Virchow's Archiv Bd. XVIII. 1860, S. 360.

3) Luchsinger, Pflüger's Archiv Bd. XVI. 1878; Bd. XXVIII. 1882.

Tabelle I.

Strychninwirkungen bei normalen Tauben.

Körper-gewicht in g	Giftmenge pro Kilogr. Körpergew.	Körper-temperatur	Respirations-frequenz	Flügel-krämpfe nach Minuten	Allgemeine Krampfanfälle nach Minuten	Zahl der Krampfanfälle	Verlauf	Bemerkungen
336	1 (mg)	41,5	—	5½	—	—	günstig	Nur leichte Zuckungen, Augenlidkrämpfe, Tremor, Unruhe. Flügelkrämpfe.
375	1 =	—	—	5½	7	2	=	Sehr geringe Anfälle.
375	1,04 =	—	—	4	6½	1	=	—
369	1,1 =	41,5	48	3½	—	—	günstig	Nach 30′ wird das Thier während 1′ in kaltem Wasser gehalten. Sofort nach dem Verlassen desselben allgemeiner Krampfanfall. Das Thier weiterhin ruhig. Respirationsfrequenz nach 6′: 44 = = 15′: 48 = = 30′: 44 = = 60′: 40
301	1,2 =	41,2	—	½	6	6	günstig	—
325	1,2 =	41,9	—	1½	—	—	=	Schnabel wiederholt kräftig emporgestossen. Flügelkrämpfe anhaltend und intensiv.
312	1,25 =	41,7	36	2½	—	—	günstig	Respirationsfrequenz nach 34′: 50. Körpertemperatur nach 34′: 41,3°.
394	1,25 =	42,1	29	3	—	—	=	Körpertemperatur nach 40′: 41,8° C. Nur leichte Flügelkrämpfe.
337	1,25 =	43,1	26	3	—	—	=	Respirationsfrequenz nach 12′: 52. Körpertemp. nach 30′: 41,2° C. Anfänglich einzelne Flügelkrämpfe, später Krämpfe des Rumpfes.
460	1,25 =	42,4	30	2½	—	—	=	Körpertemp. nach 40′: 42,5° C., Respirationsfrequenz 36.
336	1,25 =	42,6	—	?	7	1	Tod nach 8′	—
210	1,25 =	41,3	—	2	8	?	Tod nach 40′	Körpertemp. nach dem Tode 37° C.
380	1,25 =	40,3	45	6	8½	10	günstig	Zwischen den Anfällen Perioden erhöhter Respirationsfrequenz.
252	1,25 =	40,7	40	1	5	3	günstig	Körpertemp. nach dem 3. Anfall 41,1° C. (nach 30′). Respiration sehr frequent, sich im 3. Anfall zur Polypnoe steigernd. (320). Nach einigen Minuten wieder normale Respirationsfrequenz.
350	1,3 =	—	—	4	—	—	günstig	Nach 7¼′ äusserst geringer Anfall (?)
349	1,3 =	—	—	2	6	7	Tod nach 11′	Heftige Krampfanfälle.
322	1,5 =	42	—	3	9	1	günstig	—
295	1,5 =	—	—	3	8	1	=	—
353	1,5 =	43,1	36	6	9	2	=	Nur ein Anfall war spontan erfolgt, der zweite durch Schlag auf den Tisch. Tab. VI.
338	1,5 =	41,7	—	3½	4½	10	=	—
324	1,5 =	42	—	3	8½	15	=	Sehr schwere Anfälle.
345	1,5 =	42,8	—	—	4	5	Tod nach 13′	—
358	1,5 =	—	—	3	6	2	Tod nach 13′	—
340	1,8 =	41,7	—	2	3	2	Tod nach 5′	(Vgl. Tabelle VI).

TABELLE II. *Einfluss der leichten Abkühlung auf die Strychninwirkungen.*

Versuchs-Nummer	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Giftmenge pro Kilogr. Körpergewicht	Körpertemp. des normalen Thieres	Körpertemp. nach Abkühlung	Abkühlung in Graden C.	Zustand des Thieres	Flügelkrämpfe treten ein nach Min.	Allgemeine Krampfanfälle nach Minuten	Zahl der Krampfanfälle	Verlauf	Bemerkungen
1	369	0,406	1,1	41,5	—	—	normal	$3^1/_2$	nicht	—	günstig	Nach 30′ wird das Thier während 1′ in kaltem Wasser gehalten. Sofort nach dem Verlassen desselben allgemeiner Krampfanfall.
	356	0,392	1,1	41,8	37,6	4,2	abgekühlt	8	nicht	—	günstig	Nach 3′ Unruhe und Augenlidkrämpfe. Flügelkrämpfe sehr gering. Körpertemperatur nach 40′: 40,1°.
2	325	0,390	1,2	41,9	—	—	normal	$1^1/_2$	nicht	—	günstig	Flügelkrämpfe des normalen Thieres weit anhaltender und intensiver. Schnabel wiederholt kräftig emporgestossen.
	332	0,398	1,2	42,2	37,1	5	abgekühlt	4	nicht	—	günstig	
3	310	0,388	1,25	42,1	37,5	4,6	abgekühlt	3	nicht	—	günstig	Respirationsfrequenz vor der Injection 34, nach 6′: 80, nach 25′: 52. Körpertemperatur nach 30′: 39,1°.
	301	0,376	1,25	42	38	4	abgekühlt	$5^1/_2$	$7^1/_2$	2	Tod nach 15′	Körpertemp. unmittelbar nach dem Tode 41° C.
	252	0,315	1,25	40,7	—	—	normal	1	5	3	günstig	Polypnoe nach dem 3. Anfall (vgl. Tab. I). Körpertemperatur nach 30′: 41,1°.
4	349	0,454	1,3	—	—	—	normal	2	6	7	Tod nach 11′	Heftige Krampfanfälle.
	322	0,419	1,3	41,8	39,3	2,5	abgekühlt	4	9	?	Tod nach 18′	Fortwährend leichte Zuckungen bis zum Tode.
	294	0,373	1,3	41,9	37	4,9	abgekühlt	5	$6^1/_2$	?	Tod nach 85′	Fortwährend leichte Zuckungen bis zum Tode.
5	358	0,537	1,5	—	—	—	normal	3	6	2	Tod nach 13′	—
	367	0,550	1,5	41,9	39,9	2	abgekühlt	5	20	3	günstig	—
6	295	0,442	1,5	—	—	—	normal	3	8	1	günstig	—
	238	0,357	1,5	42	39,1	2,9	abgekühlt	—	10	3	günstig	—
7	324	0,486	1,5	42	—	—	normal	3	$8^1/_2$	15	günstig	Sehr schwere Anfälle.
	317	0,476	1,5	42	38,8	3,2	abgekühlt	6	nicht	—	günstig	—
8	338	0,507	1,5	41,7	—	—	normal	$3^1/_2$	$4^1/_2$	10	günstig	—
	367	0,550	1,5	42,6	39	3,6	abgekühlt	3	nicht	—	günstig	—

Tabelle III. *Einfluss der hochgradigen Abkühlung auf die Strychninwirkungen.*

Versuchs-Nr	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Giftmenge pro Kilogr. Körpergewicht	Körpertemp. des normalen Thieres	Körpertemp. nach Abkühlung	Abkühlung in Graden Cels.	Zustand des Thieres	Flügelkrämpfe treten ein nach Min.	Allgemeine Krampfanfälle nach Minuten	Zahl der Krampfanfälle	Verlauf	Bemerkungen
1	336	0,336	1	41,5	—	—	normal	5½	—	—	günstig	Nur leichte Zuckungen und Augenlidkrämpfe; Tremor, Unruhe, Flügelkrämpfe.
	431	0,431	1	41,9	27,5	14,4	abgekühlt	?	13	2	günstig	Leichte Anfälle. Nach der Abkühlung schon spontan Tremor und Flügelkrämpfe. Respirationsfrequenz vor und nach Abkühlung 40; nach 30′: 56, nach 60′: 72. Körpertemperatur nach 30′: 36,5°, nach 60′: 40,2°.
2	301	0,361	1,2	41,5	—	—	normal	½	6	6	günstig	—
	312	0,364	1,2.	40,9	34,6	6,3	abgekühlt	1	8	10	Tod nach 28′	Körpertemperatur post mortem **34,5°**.
3	312	0,390	1,25	41,7	—	—	normal	2½	—	—	günstig	Respirationsfrequenz vor der Injection 36, nach 34′: 50; Körpertemperatur nach 34′: 41,3°
	252	0,315	1,25	40,7	—	—	normal	1	5	3	günstig	Nach dem 3. Anfall sehr frequente Respiration. Körpertemperatur nach 30′: 41,1° C.
	295	0,369	1,25	41,4	29	12,4	abgekühlt	7	14	5	Tod nach 41′	Heftige Anfälle. Respirationsfrequenz 48, nach Abkühlung 60; 9′ nach der Injection 80, nach 12′: 88. Körpertemp. nach dem Tode 35,6° C.
	337	0,421	1,25	41,9	35,2	6,7	abgekühlt	5	6	5	günstig	Sehr leichte Anfälle. Respirationsfrequenz nach 2′: 72, nach 8′: 70. Körpertemperatur nach 30′: 39,1° C.
4	210	0,263	1,25	41,3	—	—	normal	2	8	?	Tod nach 40′	Körpertemperatur nach dem Tode 37° C.
	336	0,420	1,25	42,6	29,5	13,1	abgekühlt	?	7	1	Tod nach 8′	—
	361	0,451	1,25	42,3	35,5	6,8	abgekühlt	?	5	zahlreich	Tod nach 26′	Körpertemperatur nach dem Tode 32,3° C.
5	322	0,483	1,5	42	—	—	normal	3	9	1	günstig	—
	270	0,405	1,5	42	⟨33	⟩9	abgekühlt	?	12	2?	Tod nach 24′	Fortwährend leichte Anfälle.
6	345	0,518	1,5	42,8	—	—	normal	—	4	5	Tod nach 13′	—
	330	0,495	1,5	42,4	34	8,4	abgekühlt	11	nicht	—	Tod nach 17′	Nur leichte Zuckungen und Convulsionen.

TABELLE IV. *Einfluss der Erhitzung auf die Strychninwirkungen (warme Luft).*

Versuchs-Nummer	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Giftmenge pro Kilogr. Körpergewicht	Körpertemp. des normalen Thieres	Körpertemp. nach Erhitzung	Erhitzung in Graden C.	Zustand des Thieres	Flügelkrämpfe nach Minuten	Allgemeine Krampfanfälle nach Minuten	Zahl der Krampfanfälle	Verlauf	Bemerkungen
1	336	0,336	1	41,5	—	—	normal	$5\frac{1}{2}$	nicht	—	günstig	Respirationsfrequenz vor der Injection 48, nach 6′: 44, nach 15′: 48, nach 30′: 44, nach 60′: 40. Nach 30′ erhält das Thier nochmals 0,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Partielle Krämpfe, Schnabelbewegungen u. s. w.
	356	0,356	1	42,3	43,4	1,1	erhitzt	$5\frac{1}{2}$	nicht	—	günstig	Respirationsfrequenz vor und nach der Injection ungefähr **400**. Reflexerregbarkeit nach 18′ nur wenig erhöht. Nach 30′ nochmals 0,5 mg pro Kilogr. Körpergewicht; 3′ später geringe Flügelkrämpfe, Kopf- und Augenlidkrämpfe. Körpertemp. 30′ nach der 1. Injection 42,6° (Lufttemp. seit der 1. Injection von 52 auf 50° gesunken).
2	301	0,361	1,2	41,2	—	—	normal	$\frac{1}{2}$	6	6	günstig	—
	296	0,355	1,2	41,4	43,2	1,8	erhitzt	$2\frac{1}{2}$	($7\frac{1}{2}$)	(1)	günstig	Nur einmal Ausbreiten der Flügel. Flügelkrämpfe gering. Erhöhung der Reflexerregbarkeit gering. Nach 35′ Körpertemp. 44,5°, Polypnoe unverändert (Lufttemperatur seit der Injection etwas gestiegen).
3	380	0,475	1,25	40,3	—	—	normal	6	$8\frac{1}{2}$	10(?)	günstig	Vgl. Tabelle I.
	311	0,390	1,25	41,9	42,7	0,8	erhitzt	$12\frac{1}{2}$	20	1	günstig	Sehr leichter Anfall (Dauer 2—3 Secunden).
	345	0,431	1,25	40,8	42,8	2	erhitzt	8	nicht	—	günstig	Körpertemp. nach 30′: 43,7°, Respirationsfrequenz 320 (Respirationsfreq. vor der Injection 600).
4	295	0,442	1,5	—	—	—	normal	3	8	1	günstig	—
	322	0,483	1,5	42	43,4	1,4	erhitzt	2	nicht	—	günstig	—
5	324	0,486	1,5	42,5	—	—	normal	3	$8\frac{1}{2}$	15	günstig	—
	308	0,462	1,5	42,2	43,8	1,6	erhitzt	$5\frac{1}{2}$	$12\frac{1}{2}$	1	günstig	Sehr leichter kurzdauernder Krampfanfall.
6	358	0,537	1,5	42,3	—	—	normal	3	6	2	Tod nach 13′	—
	349	0,524	1,5	42,3	43,5	1,2	erhitzt	8	nicht	—	günstig	Nur zweimal eine gewisse Unruhe.

Tabelle V. *Einfluss der Erhitzung auf die Strychninwirkungen (warmes Wasser).*

Versuchs-nummer	Körper-gewicht in g	Giftmenge in mg	Giftmenge pro Kilogr. Körpergewicht in mg	Körper-temperatur	Körpertemperatur nach der Erhitzung	Erhitzung in Graden C.	Temperatur des Wassers in Gr. C.	Temperat. der umgebenden Luft in Gr. C.	Flügel-krämpfe nach Minuten	Krampfanfälle nach Minuten	Zahl der Anfälle	Bemerkungen
1	330	0,413	1,25	41,9	42,5	0,6	45	42	—	8	2	Sehr leichte Anfälle. Polypnoe nimmt nach denselben allmählich zu. Das Thier nach 50′ aus dem Wasser herausgenommen und in eine kalte Glasglocke versetzt. Sofortiger Anfall. Verlauf günstig.
2	302	0,378	1,25	42,3	43,7	1,4	45	42	15	22	1	Der Anfall wurde höchstwahrscheinlich durch einen Fliehversuch ausgelöst. Körpertemperatur nach dem im Anfall erfolgten Tode 43,8° Vor dem Anfall bestand eine colossale Polypnoe.
3	345	0,449	1,3	42,2	44,1	1,9	43,5	46,1	—	—	—	Nach 15′ springt das Thier aus dem Wasser heraus auf den Boden des 46,1° heissen Brutkastens; 15′ nachher noch keine Erscheinungen. Respirationsfrequenz vor der Erhitzung 40; 30′ nach Injection 240. Das Thier wird jetzt in die kalte Glasglocke versetzt. Nach 3′ heftige Krämpfe. Tod nach 8′ (38′ nach Injection).
4	320	0,480	1,5	42,6	44,5	1,9	45,5	43,5	—(?)	—	—	Nach 1 Stunde noch keine allgemeine Erscheinungen, nur leichte Flügelkrämpfe.
5	328	0,492	1,5	42,5	44,2	1,7	45,5	45	14	—	—	Nach 40′ Körpertemperatur 43,2°. Das Thier wird in die kalte Glasglocke versetzt; 5′ nachher colossaler Krampfanfall. Sofortige Versetzung in heisses Wasser (45° C.) ergiebt augenblickliches Aufhören des Anfalles. Tod erfolgt 5′ nachher ohne weitere Krämpfe. Körpertemperatur nach dem Tode 41,3° C.

Tabelle VI. *Einfluss des Wärmereizes auf die Körpertemperatur nach Application hoher Strychnindosen (heisse Luft).*

Versuchs-Nummer	Körpergewicht in g	Giftmenge pro Kilogr. Körpergewicht in mg	Temperatur der Taube am Anfang des Versuchs	Flügelkrämpfe nach Minuten	Krampfanfälle nach Minuten	Zahl der Krampfanfälle	Anfang der heissen Luftwirkung	Tod nach Minuten	Körpertemperatur sofort nach dem Tode	Bemerkungen
1	353	1,5	43,1	6	9	2	23′ nach der Strychnininjection	—	—	Im 2. Anfall (derselbe wurde durch Schlag auf den Tisch nach 23′ hervorgerufen) wird das Thier in den bis auf 44° C. erhitzten Brutkasten versetzt. Opisthotonus, heftiger Krampf, das Thier fällt zu Boden. Nach 1′ hört der Anfall auf. Anfälle nachher nicht mehr hervorzurufen. Eine halbe Stunde später intensive Polypnoe.
2	381	1,6	41,2	—	16	?	nach 16′	30	—	Während des 1. Anfalls wird das Thier in heisse Luft (46° C.) versetzt. Tod nach zahlreichen Krämpfen 14′ nachher.
3	385	1,6	**41,8**	2	13	?	nach 21′	43	**45,5**	Im 6. Anfall (21′ nach Injection) wird das Thier in heisse Luft versetzt (44° C.). Jede 2′ ein Anfall bis zu dem nach 43′ erfolgenden Tode.
4	334	1,6	**41,8**	3	6	?	nach 13′	40	**45,3**	Im 3. Anfall (13′ nach Injection) wird das Thier in heisse Luft versetzt (46° C.). Krämpfe halten auch nach dem Eintreten der Polypnoe an. Polypnoe fängt 20′ nach dem Versetzen in die heisse Luft (also nach 33′) an. Zahlreiche Anfälle.
5	336	1,6	**42,5**	3	3	?	nach 15′	25	**46,4**	Wiederholte kleinere Anfälle nach 3, 5, 7 und 12′. Nach 15′ heftiger Anfall. Sofort im Anfall wird das Thier in heisse Luft (44° C.) versetzt. Es erfolgen noch zahlreiche neue Anfälle. Tod nach 25′.
6	340	1,8	41,7	2	3	2	nach 3′	5	42	Das Thier sofort im 1. Anfall in heisse Luft versetzt (44° C.). 1′ nachher 2. Anfall.

XVI.

Aus den pharmaceutischen und physiologischen Instituten der Universität Bern.

Beiträge zur pharmakologischen Wirkung von Abführmittel der Aloëderivatgruppe.

Von

John E. Esslemont.

(Mit 11 Curven.)

Die folgende kurze Untersuchung ist bestimmt, einen Beitrag zur Erklärung der interessanten Frage zu bringen, in welcher Beziehung die chemische Constitution zur pharmakologischen Wirkung gewisser Abführmittel steht. Die Experimente wurden zum grössten Theile an einem Hunde mit einer Vellafistel gemacht, welcher mir von Prof. Kronecker freundlichst zur Verfügung gestellt wurde und an welchem ich auch eine Reihe von physiologischen Beobachtungen angestellt habe, welche in der „Zeitschrift für Biologie" veröffentlicht werden. Der Hund war ein gesundes männliches Thier von 8 Kilo Gewicht. Zur Zeit, wo die Experimente begonnen wurden, war das Operationsgebiet der Fistel frisch geheilt und das Thier in guter Verfassung. Die beiden in der Mitte der Linea alba gelegenen Oeffnungen der Fistel waren 3,3 cm von einander entfernt, während die Länge der zur Fistel benutzten Schlinge des Dünndarmes etwa 21 cm betrug. Die Geschwindigkeit der peristaltischen Bewegungen der Schlinge variirte von 0 bis zu 22½ cm pro Minute unter verschiedenen Umständen, aber die durchschnittliche Geschwindigkeit beim nüchternen Thiere, welches nicht unter dem Einflusse von Arzneimitteln stand, betrug etwa ½ cm pro Minute.

Die angewandten Arzneimittel waren chemisch reine Substanzen, die mir von Prof. Tschirch zur Verfügung gestellt wurden, welcher mir auch gütigst die später folgenden Mittheilungen über das Herkommen, die Darstellungsweise und die chemischen Eigenschaften derselben geliefert hat.

Methode der Untersuchung.

Alle Arzneimittel wurden dem Hunde sowohl per os, als auch in die Fistel eingegeben. In dem ersteren Falle wurde die Dosis in Form eines Bolus gegeben und die Geschwindigkeit der Peristaltik in der Schlinge wurde, in Zwischenräumen vor und nach der Eingabe, mit Hilfe einer schon früher von Cash[1]) und Anderen benutzten und beschriebenen Methode beobachtet, indem eine bewegliche Sonde in die Fistel eingeführt und ihre Vorwärtsbewegung registrirt wurde. Die benutzten Sonden waren entweder von Kork oder von Silber, in Gestalt von kurzen Cylindern mit abgerundeten Enden, gewöhnlich 9 mm breit und 12 mm lang. An jeder war ein Faden angebunden, welcher von Centimeter zu Centimeter markirt war; jede fünfte Marke war etwas verdickt. Auf diese Weise konnte in jedem Augenblicke die Lage der Sonde beobachtet werden, indem man sah, wieviele Centimeter des Fadens in die Schlinge hineingezogen waren.

Wenn die Substanzen in die Schlinge selbst gegeben wurden, war das Verfahren das folgende: Das Arzneimittel wurde, wenn möglich, aufgelöst, das angewandte Lösungsmittel war entweder Wasser oder verdünnte Sodalösung oder Hundegalle. Zuerst wurde ein Controlexperiment ausgeführt, indem 2 oder 3 ccm des auf Körpertemperatur erwärmten Lösungsmittels mit Hilfe einer Glaspipette in das obere Ende der Fistel eingeführt und 1/2 Minute danach die bewegliche Sonde eingebracht wurde, um die Geschwindigkeit der Bewegung zu beobachten. Nachdem die Sonde aus der unteren Oeffnung der Fistel herausgetreten war, wurde das eigentliche Experiment mit dem zu untersuchenden Arzneimittel auf genau die gleiche Weise angestellt. Während der Beobachtungen lag der Hund gewöhnlich auf der Seite, so dass die Oeffnungen der Fistel dem Experimentator frei vor Augen lagen. Nach einer kurzen Trainirung gewöhnte sich der Hund daran, vollkommen ruhig ohne irgendwelchen Zwang selbst Stunden lang zu liegen, häufig sogar einzuschlafen, und stand nie auf, ehe man ihm dazu das Zeichen gab. Wenn die Drogen per os gegeben wurden, so fand sich, dass die zum milden Purgiren benöthigten absoluten Mengen beim Hunde beinahe dieselben waren wie beim Menschen, obwohl der Hund nur etwa den zehnten Theil des menschlichen Durchschnittsgewichts hatte. Dem Eintreten des Purgirens ging gewöhnlich mehrere Stunden vorher vermehrte Peristaltik

1) Cash, „Contribution to the Study of Intestinal Rest and Movement" by J. T. Cash, M. D. Proc. Royal Soc. Nr. 247, 1886.

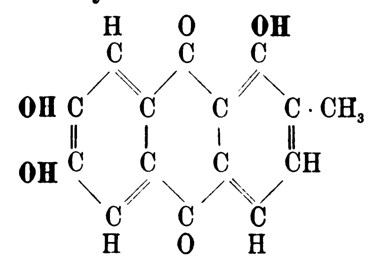


in der Fistelschlinge voraus. Es ist nun zu untersuchen, ob die Ursache dieser vermehrten Peristaltik herrührt von einer direkten Wirkung oder von einer indirekten. Nur ist hervorzuheben, dass aus der Promptheit, mit welcher die Geschwindigkeit der Peristaltik in der Fistel durch Emotion, durch Uebung, durch den Schluckakt, durch die Gegenwart von Nahrung im Magen u. s. w. beeinflusst wurde, hervorgeht, wie sehr dieselbe unter der Herrschaft von nervösen reflectorischen Einrichtungen steht. Zusammengehalten mit der Thatsache, dass die Phase der vermehrten Peristaltik in der Schlinge in vielen Fällen vorüber war bevor das Purgiren eintrat, gestatten die vorgehenden Thatsachen die Annahme, dass es sich um einen reflectorischen Akt handele. In Anbetracht aber, dass viele Körper dieser Gruppe eine sofortige Wirkung auf die Peristaltik haben, wenn sie in die Schlinge selbst gegeben werden, dass Aloin, per os gegeben, in einem geringen Umfange vom Darme resorbirt wird [1]), dass ferner es nach subcutaner Injection durch die Schleimhaut des Darmes ausgeschieden wird [2]) und als Abführmittel wirkt [3]), lässt sich anderseits die Annahme machen, dass in gewissem Umfange auch eine locale Wirkung auf die Fistel stattfindet. Bei den Experimenten mit meinem Hunde tritt insofern bei der Beurtheilung der Wirkung der Abführmittel eine Schwierigkeit ein, als selbst bei Abwesenheit irgend eines experimentellen Eingriffes der Stuhlgang des Thieres ein sehr leichter war, möglicherweise infolge der Operation am Darme.

Der erste Körper, mit dessen Wirkung ich mich befassen werde, ist das Aloe-emodin.

I. Aloëemodin.

Aus Barbaloin mit Salzsäure abgespalten. Schmelzpunkt = 224°. Formel ist $C_{15}H_{10}O_5$. Krystallisirt. Wahrscheinliche Constitution:



1) Dietrich, citirt nach Tschirch: Die Oxymethylanthrachinone und ihre Bedeutung für einige organische Abführmittel. Bericht der Deutsch. Pharmaceut. Gesellsch. 1898. Heft 5.

2) Balsten, loc. cit.

3) Balsten, Kronmüller, Hiller, loc. cit.



d. h. es ist ein Trioxymethylanthrachinon. Aloë-emodin ist nicht nur in Barbaloë, sondern auch in den anderen Aloësorten, mit Ausnahme der Nataloë, in der Frangularinde, Cascara Sagrada und den Sennesblättern gefunden.

Tschirch fand am Menschen, dass es schon in einer Dose von 0,08 g sichere abführende Wirkung übt. Auch Dr. Asher[1]) hat bei Meerschweinchen in Aethernarkose die Beobachtung gemacht, dass Injection von Aloë-emodin in kleinen Dosen in den Dickdarm die Peristaltik erhöht.

Die Wirkung von diesem Körper auf die Peristaltik in der Fistelschlinge kann in Kürze durch folgende Versuchsprotokolle geschildert werden:

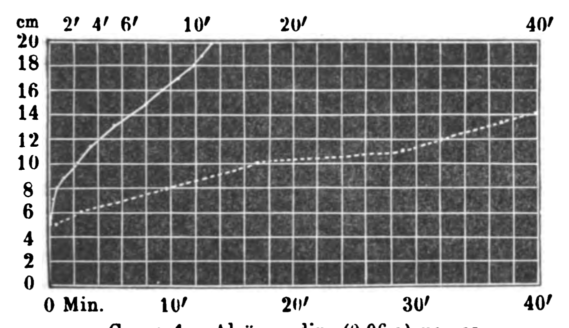
(a) Per os gegeben.

(1) 0,05 g. Nach 1 Stunde ist die Peristaltik zweimal so schnell als vorher.

Nach $1\frac{1}{2}$—2 Stunden Peristaltik wie vor dem Versuch. (Der Hund erhielt dann eine Mahlzeit, welcher, wie gewöhnlich nach Nahrungsaufnahme, eine merkliche Verlangsamung der Bewegungen folgte.)

(2) 0,06 g. Nach 2 Stunden Peristaltik dreimal schneller als vorher.

Nach $3\frac{1}{4}$—5 Stunden Peristaltik langsamer als vor dem Versuch.



Curve 1. Aloë-emodin. (0,06 g) per os.
.... Vor Eingabe. —— Anfang 2 Stunden nach der Eingabe.
Diese und die folgenden Curven zeigen die Geschwindigkeit, mit welcher die Sonde durch die Fistel läuft. Die Ordinaten stellen die durchlaufenen Längen dar, die Abscisse die Zeit.

Diese Dosen genügten nicht um abzuführen, doch scheinen die Versuche eine ausgesprochene Wirkung des Aloë-emodins auf die Peristaltik anzuzeigen — eine Wirkung, welche sehr schnell eintritt, verglichen mit der der meisten anderen untersuchten Körper.

b) Per Fistel.

(1) In Suspension mit Gummi und Wasser (Aloë-emodin ist fast unlöslich in Wasser) wurde keine Wirkung erzielt.

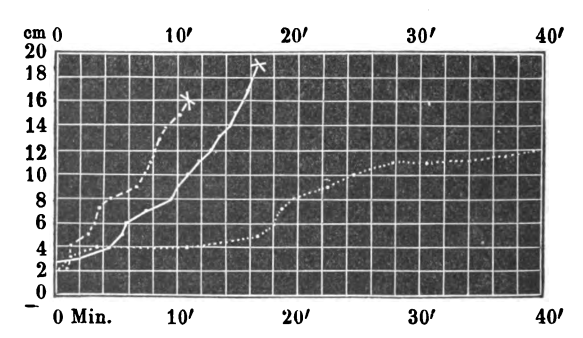
1) Asher, citirt nach Tschirch, loc. cit.



(2) Aufgelöst in verdünnter (60 procent.) Hundegalle:

Ohne Galle durchlief die Sonde die Schlinge in 2 Std. 24 Min.
Mit Galle allein 〃 〃 〃 〃 〃 〃 $18^1/_2$ Min.
Mit Galle + 0,01 Aloe-emodin 〃 〃 〃 10 Min.

Dieses letztere Experiment illustrirt sehr schön die wohlbekannte Bedeutung der Galle sowohl als eines natürlichen Erregers für die Peristaltik, als auch als eines Lösungsmittels für gewisse Abführmittel.



Curve 2. Aloë-emodin per Fistel. .... Ohne Galle. —— Mit Galle. — — — Mit Galle und Aloë-emodin. Das Kreuz (X) stellt den Austritt der Sonde aus der Fistel dar. Gewöhnlich ereignete sich der Austritt, wenn 20 oder 21 cm Faden durch die Fistel gezogen worden waren; in einigen Fällen von raschem Durchlaufen geschah der Austritt, wenn nur 17 oder 16 cm Faden durchgezogen worden waren.

II. Alochrysin (Oesterle)[1]).

Formel ist $C_{15}H_8O_5$. Krystallisirt. Aus Barbaloin durch Oxydation mit Chromsäuregemisch erhalten.

Tschirch und Oesterle haben gefunden, dass beim Menschen die Dosis dieses Körpers beinahe dieselbe ist wie die des Aloe-emodins. 0,1 führt milde ab.

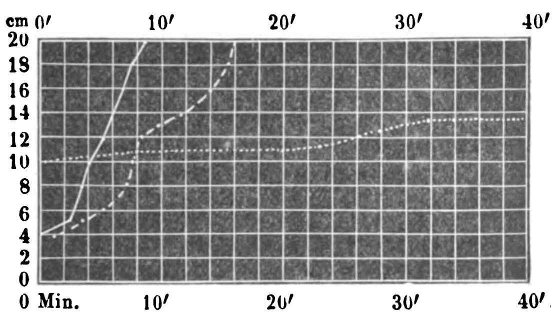
Hier folgen die Resultate meiner Versuche mit diesem Körper am Fistelhund:

a) Per os.

0,1 g. Vor Eingabe Peristaltik sehr langsam.
Nach 2—3 Stunden mässige Verstärkung.
〃 $4^3/_4$ 〃 maximale Geschwindigkeit erreicht, Sonde läuft 3 cm pro Minute.
〃 $5^1/_4$ 〃 Geschwindigkeit hat ein wenig abgenommen.
Am nächsten Morgen war mässige Diarrhoe.

---

1) Oesterle, Beiträge zur Kenntniss des Aloins. O. A. Oesterle. Archiv der Pharmacie Bd. CCXXXVII. 2. Heft. 1899.



Curve 3. Alochrysin (0,1 g) per os. .... Vor Eingabe. —— Anfang 4 Std. 43 Min. nach der Eingabe. — — — Anfang 5 Std. 5 Min. nach der Eingabe.

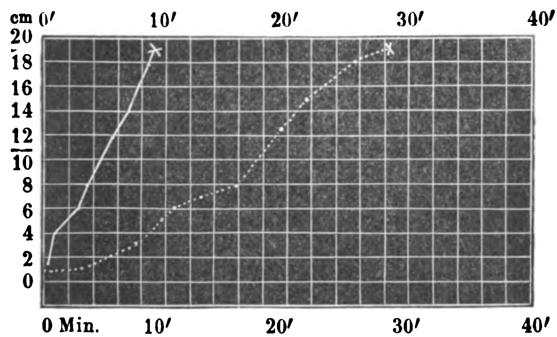
b) Per Fistel.

(1) Mit verdünnter Galle (50 Proc.). Keine Wirkung. (Alochrysin war wenig oder gar nicht gelöst, Galle in der Farbe unverändert.)

(2) Gesättigte Lösung in 1 procent. Sodalösung. Peristaltik um das 2—3 fache vermehrt.

(3) Gesättigte Lösung in 2 procent. Sodalösung. Peristaltik etwas vermehrt.

In diesen Sodalösungen betrug die Concentration des gelösten Alochrysins weniger als 1 : 1200. Die Lösungen wurden kochend hergestellt, bei Abkühlung auf Körpertemperatur aber krystallisirt so viel aus, dass der eben erwähnte Procentgehalt erreicht wurde.



Curve 4. Alochrysin per Fistel. .... mit 3 ccm 1 procentiger Sodalösung. —— mit ccm Alochrysinlösung (gegen 1:1200 in 1 procentiger Sodalösung).

III. Alonigrin (Tschirch und Pedersen).

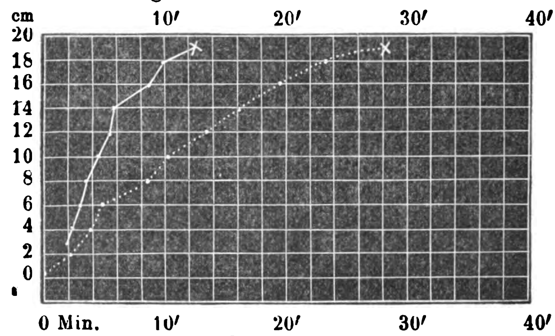
Formel ist $C_{22}H_{18}O_8$. Amorph. Aus Barbaloin durch Erhitzen desselben mit Kalihydrat oder verdünnter Schwefelsäure erhalten.

An mir selbst fand ich 0,2 dieser Substanz, in Pillenform genommen, ohne merkliche Wirkung. 0,4 g erzeugten nach 20 Stunden mildes Purgiren.

Experimente am Hunde ergaben Folgendes:

a) Per os.

(1) 0,2 g. Peristaltik ziemlich rasch vor Eingabe.
Nach 1½—4 Stunden langsamer als vorher.
" 5 " beinahe so wie im Anfang.
" 6 " gut um das doppelte beschleunigt, nun beinahe 2 cm pro Minute.
" 7 " Peristaltik lässt nach.
Kein Durchfall erfolgt dieser Dose.



Curve 5. Alonigrin (0,2 g) per os.
.... Vor Eingabe. —— Anfang 5 Std. 56 Min. nach der Eingabe.

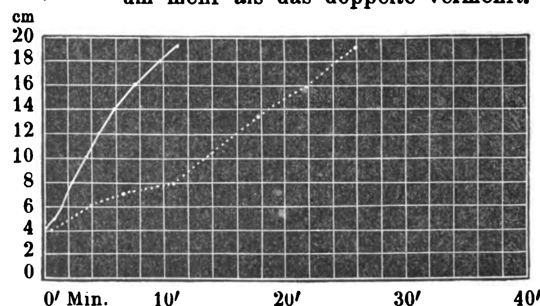
(2) 0,2 + 0,2 Soda. Peristaltik vor der Eingabe sehr langsam.
Nach 6 Stunden geringe Vermehrung der Peristaltik.
" 7 " Diese Vermehrung hat wieder abgenommen.
(Der Stuhlgang wurde aus äusseren Gründen nicht beobachtet.)

Nach diesen Versuchen scheint die abführende Wirkung dieses Mittels entschieden schwächer zu sein, als die der zwei vorher beschriebenen.

b) Per Fistel.

Alle drei angestellten Versuche zeigen eine ausgesprochene Verstärkung der peristaltischen Bewegungen. In allen Fällen wurden gesättigte Lösungen von Alonigrin in 1 procentiger Sodalösung (enthaltend weniger als ¼ Proc. des Körpers) benutzt:

(1) Peristaltik um das vierfache vermehrt.
(2) " fast um das doppelte vermehrt.
(3) " um mehr als das doppelte vermehrt.



Curve 6. Alonigrin per Fistel. .... Mit 3 ccm 1 procentiger Sodalösung.
—— Mit 3 ccm Alonigrinlösung (gegen ¼ Proc. in 1 procent. Sodalösung).

IV. Barbaloin.

Formel ist $C_{16}H_{16}O_7$ (oder $C_{32}H_{32}O_{14}$). Enthält den Anthracenkern. Aus Barbadosaloë isolirt. In käuflichen Präparaten von Barbaloin fanden Tschirch und Pedersen (l. c.) ausnahmslos einen gewissen Gehalt von Aloë-emodin. Emodinfreies Barbaloin fand Tschirch beim Menschen wirksam in Dosen von 0,2 g. Die Wirkung war eher energischer und schneller, wenn Soda zusammen mit dem Mittel gegeben wurde.

Ich habe an mir selbst gefunden, dass 0,2 g nach etwa 24 Stunden mässig abführt; wird Soda mit eingenommen, so tritt die Wirkung einige Stunden früher ein.

Die Wirkung auf die Peristaltik beim Fistelhunde fand sich wie folgt:

a) Per os.

(1) 0,2 g. Nach $6^1/_2$ Std. Peristaltik um das doppelte vermehrt.

Nach $7^1/_4$ Std. Peristaltik um das dreifache vermehrt. Zahlreiche Borborygmi, Absonderung in der Schlinge vermehrt.

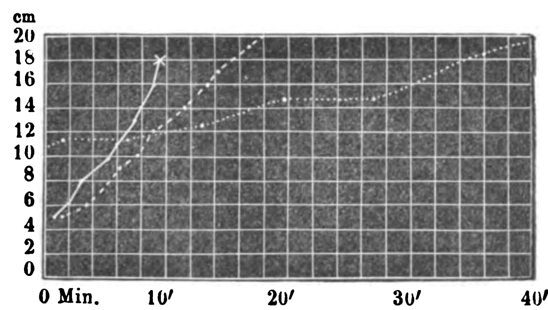
Nach $8^1/_4$ Std. nahm die Geschwindigkeit wieder ab.

(Nachfolgende Wirkung auf Defäcation wurde nicht beobachtet).

(2) 0,2 g + 0,2 Soda. Nach $3^1/_2$ Std. hatte die Geschwindigkeit sich bis auf nahezu 2 cm pro Minute gesteigert — fast sechsmal geschwinder als vor der Eingabe von Barbaloin.

Nach $4^1/_4$—$8^3/_4$ Std. erhielt sich noch eine ziemlich hohe Geschwindigkeit, etwa 1 cm pro Minute.

In der folgenden Nacht und am nächsten Morgen war ziemlich Durchfall vorhanden.



Curve 7. Barbaloin per os (0,2 g mit 0,2 g Soda). . . . . Vor der Eingabe. ——— Anfang 3 Std. 30 Min. nach der Eingabe. — — — Anfang 4 Std. nach der Eingabe.

b) Per Fistel.

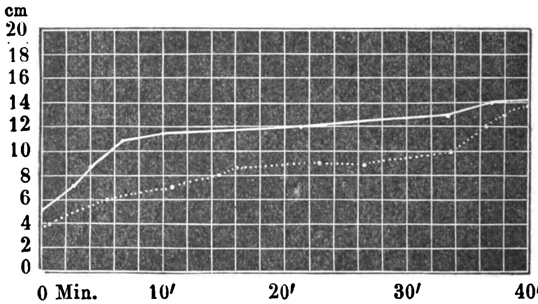
(1) $^1/_2$ procent. Lösung in verdünnter Sodalösung — keine Wirkung

(2) 1 „ „ „ Hundegalle — Peristaltik langsamer als die mit Galle allein.

(3) 1 „ „ „ Wasser — keine Wirkung.

(4) 1 „ „ „ „ — Peristaltik vermehrt. (Diese

Vermehrung hielt eine halbe Stunde an, nachdem das Barbaloin aus der Schlinge mit Wasser ausgewaschen worden war und rührte daher eher von einer natürlichen Phase der Beschleunigung der Bewegung als von dem Mittel selbst her.)



Curve 8. Barbaloin per Fistel. .... Mit 3 ccm 2 procent. Sodalösung.
——— Mit 3 ccm Barbaloinlösung (1/2 Proc. in 1/2 procent. Sodalösung).

Barbaloin scheint also per os in doppelt so grosser Dosis als Aloë-emodin wirksam zu sein, wobei der Zusatz von Alkali die Wirkung begünstigt. Per Schlinge scheinen sogar verhältnissmässig starke Lösungen unwirksam zu sein. Dr. Asher[1]) beobachtet auch nach directer Injection von 1 proc. Barbaloinlösung in den Dickdarm von Meerschweinchen keine Wirkung auf die Peristaltik. Diese Ergebnisse unterstützen die von Tschirch aufgestellte Theorie, dass Barbaloin erst unter dem Einfluss der alkalischen Säfte des Darmes in Aloë-emodin und andere Substanzen gespalten werden muss, ehe es seine purgirende Wirkung entfaltet.

V. Nataloin.

Formel ist $C_{34}H_{38}O_{15}$. Enthält den Anthracenkern nicht. Aus Nataloë isolirt.

Tschirch hat in Uebereinstimmung mit früheren Beobachtern gefunden, dass Nataloin beim Menschen ganz unwirksam als Abführmittel ist. Ich habe selbst 1,25 g ohne Wirkung genommen. Bei Thieren hat jedoch Balster[2]) dasselbe wirksam gefunden, obwohl nur in hohen Gaben, in niedrigeren nur, wenn Alkalien zugegen sind.

Am Hunde erhielt ich die folgenden Ergebnisse:

a) Per os.

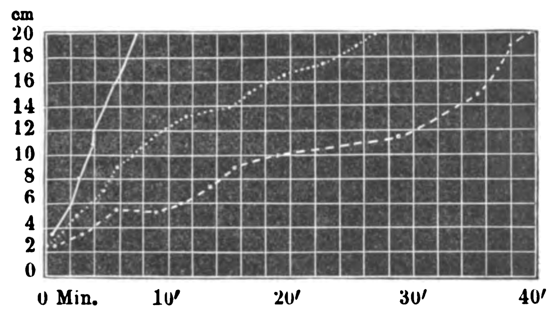
(1) 0,2 g scheint ohne Wirkung zu sein.
(2) 0,6 g. Nach 3 1/2—3 3/4 Std. entschiedene Vermehrung der Peristaltik.

---

1) Asher, Citirt nach Tschirch loc. cit.
2) Balster, Citirt nach Tschirch loc. cit.

Nach $4^1/_2$ Std. war diese Vermehrung vorüber.

Nach 7 Std. Peristaltik erheblich langsamer als im Anfang. Keine nachfolgende Diarrhoe.

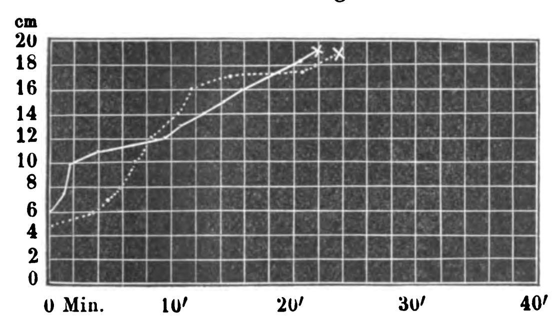


Curve 9. Nataloin (0,6 g) per os. .... Vor Eingabe. — Anfang 3 Std. 32 Min. nach der Eingabe. — — — Anfang 6 Std. 40 Min. nach der Eingabe.

(3) 1 g + 0,5 g Soda. Nach $6^1/_2$ Std. Bisher kein Effect, die Peristaltik ist die ganze Zeit sehr langsam wie vor der Eingabe.
Nach 7 Std. grosse Vermehrung, die Sonde durchläuft die Schlinge in einer Geschwindigkeit von 1,6 cm pro Minute.
Nach 7 Std. 40 Min. beträgt die Peristaltik noch 1,6 cm pro Minute. Dieser Dosis folgte schwaches Purgiren.

b) Per Fistel.

(1) Gesättigte wässerige Lösung (beinahe $^1/_4$ Proc.). Peristaltik ein wenig vermehrt.
(2) " " " Peristaltik ein wenig vermindert.
(3) " " " Keine Wirkung.
(4) $^1/_2$ procent. Lösung in verdünnter Sodalösung. Peristaltik ums vier- oder fünffache vermehrt.
(5) " " " verdünnter Sodalösung. Peristaltik ziemlich vermehrt.
(6) " " " verdünnter Sodalösung. Peristaltik ein wenig vermindert.



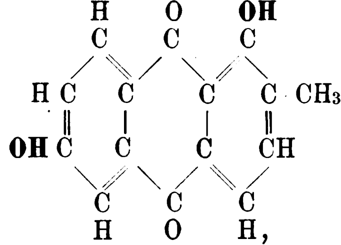
Curve 10. Nataloin per Fistel. .... Mit 3 ccm Wasser.
——— Mit 3 ccm Nataloinlösung (gegen $^1/_4$ Proc.).

Für die wässerige Lösung ist es ziemlich klar, dass Nataloin keinen merklichen Einfluss auf die Peristaltik hat. Bei den stärkeren Sodalösungen liegt die Sache etwas verwickelter. Diese Lösungen wurden kochend hergestellt, und es ist möglich, dass durch Kochen mit Alkali eine Spaltung des Nataloins stattfand, aber dies ist bis jetzt ungewiss.

Insgesammt zeigen diese Experimente die sehr schwach purgirende Wirkung des Nataloins, was um so interessanter ist, als sein Molecül den Anthracenkern nicht enthält, welcher für die meisten, wenn nicht für alle der hier betrachteten Körper charakteristisch ist.

VI. Chrysophansäure.

Aus Chrysarobin durch Oxydation erhalten oder aus Rhabarber isolirt. Formel ist $C_{15}H_{10}O_4$. Wahrscheinliche Constitution:



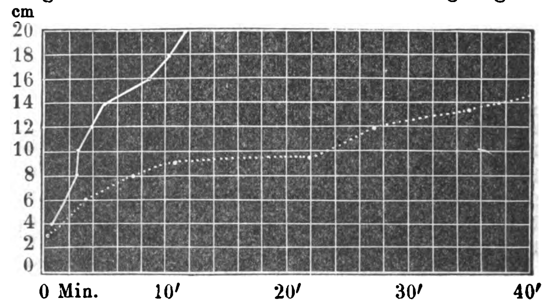
d. h. ein Dioxymethylanthrachinon. Chrysophansäure ist nicht nur im Rhabarber enthalten, sondern auch in Senna, Radix Lapathi und vielleicht in Frangula. An mir selbst fand ich 0,1 g nach 12 bis 14 Stunden als ein mildes Abführmittel.

Am Hunde waren die Ergebnisse folgende:

a) Per os.

0,06 g. Nach $5^1/_2$ Stunden Peristaltik erheblich vermehrt.

Nach 7 Stunden Peristaltik viel vermehrt — nun etwa $1^1/_2$ cm pro Min. Während der folgenden Nacht und dem nächsten Morgen geringe Diarrhoe.



Curve 11. Chrysophansäure (0,06 g) per os.

.... Vor Eingabe. ——— Anfang 6 Std. 50 Min. nach der Eingabe.

0,2 g. Vor Eingabe Peristaltik sehr langsam.

Nach $6^1/_2$—7 Stunden mässige Beschleunigung der Peristaltik, die aber dann abnahm und nach $8^1/_2$ Stunden schon merklich langsamer war.

Während der folgenden Nacht ziemlich Diarrhoe.

b) Per Fistel.

(1) Gesättigte Lösung in ½ procent. Sodalösung — Peristaltik langsamer als vorher.

(2) Gesättigte Lösung in 2 procent. Sodalösung — Peristaltik langsamer als vorher.

Chrysophansäure fand sich in diesen verdünnten Sodalösungen bei der Körpertemperatur fast unlöslich.

Es scheint aus diesen wenigen Versuchen hervorzugehen, dass Chrysophansäure, ein Dioxymethylanthrachinon, eine purgirende Wirkung hat, welche etwas schwächer als diejenige des Aloe-emodins, ein Trioxymethylanthrachinon, ist.

Als Resultate der oben erwähnten Versuche ergiebt sich das folgende:

1. Die verwandten Verbindungen Barbaloin, Aloë-emodin (Dioxymethylanthrachinon), Alochrysin, Alonigrin und Chrysophansäure (Trioxymethylanthrachinon), welche höchstwahrscheinlich den Anthracenkern enthalten, stimmen auch darin überein, dass sie deutliche purgirende Wirkung besitzen, während andrerseits Nataloin, welches den Anthracenkern nicht enthält, beim Menschen gar keine, und beim Hunde nur eine schwache purgirende Wirkung zeigt. Diese Thatsache gewinnt an Interesse, wenn man bedenkt, dass die Oxymethylanthrachinongruppe nicht nur in den verschiedenen Aloësorten (mit Ausnahme der Nataloë), sondern auch in den allgemein bekannten Purgatien Rhiz. Rhei, Rad. Lapathi, Cortex Frangulae, Cascara Sagrada, Fol. Sennae enthalten ist.

2. Von den erwähnten Verbindungen wirken am stärksten purgirend das Aloë-emodin und das Alochrysin.

3. Während die oben erwähnten Derivate von Barbaloin-Aloëemodin, Alochrysin und Alonigrin im stande sind, selbst Darmperistaltik zu erregen, wenn sie direct auf die Darmschleimhaut wirken, muss wahrscheinlich das Barbaloin zuerst in Aloë-emodin und andere Körper gespalten werden, ehe seine purgirende Wirkung bemerkbar wird.

Leider muss meine Untersuchung einen etwas fragmentarischen Charakter an sich tragen, theilweise wegen der kleinen Quantitäten der erhältlichen chemisch-reinen Substanzen und theilweise wegen der kurzen Zeit, die mir zur Ausführung der Experimente zur Verfügung stand. Es ist noch viel, sowohl von der chemischen, wie auch pharmakologischen Seite zu thun bis die Beziehungen zwischen der chemischen Constitution und der pharmakologischen Wirkung dieser Gruppe von Aloëderivaten vollkommen klar gelegt ist.[1])

1) Eine genauere Information über die Substanzen Emodin, Barbaloin, Nataloin und Chysophansäure nebst der zugehörigen Litteratur, auch in Bezug auf die Theorie ihrer Wirkung erlauben die Arbeiten von Prof. Tschirch (l. c.) und „Versuch einer Theorie der organischen Abführmittel, welche Oxymethylanthrachinone enthalten". Schweiz. Wochenschrift für Chemie und Pharmacie. 1898. Nr. 23.



XVII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Ueber die Wirkung des Nebennierenextractes auf Herz und Gefässe.

Von

R. Gottlieb.

(Mit 6 Curven.)

Seit den ersten Mittheilungen über die mächtige Blutdrucksteigerung, welche die intravenöse Einführung der Nebennierenextracte hervorruft, ist die Analyse dieser interessanten Wirkung vielfach Gegenstand der Untersuchung geworden. Als feststehend darf bisher die enorme Gefässverengerung durch Nebennierenextract und der periphere Angriffspunkt dieser Wirkung gelten. Denn die periphere Genese der Blutdrucksteigerung, welche schon die ersten Beobachter Oliver und Schaefer[1]) annahmen, ist seither durch Versuche mit Durchschneidung und Ausbohrung des Rückenmarkes (Velich[2]), Biedl[3])), sowie durch Ausschaltung der vasomotorischen Centren durch vollständige Chloralisirung (Gottlieb[4])), bestätigt worden; sie lässt sich auch, wie die folgenden Versuche zeigen werden, an isolirten und überlebenden Organen nachweisen. Auch Pick[5]) kommt neuerdings bei dem Studium der aus den Venen ausströmenden Blutmenge zur gleichen Annahme des peripheren Ursprungs der Gefässverengerung. Ob daneben noch eine Erregung des Gefässnervencentrums durch das Gift stattfindet, worauf allein Cybulski und Szymonowicz[6]) die von ihnen gleichzeitig mit den englischen

1) Oliver und Schaefer, Journal of Physiology Vol. XVIII. 1895.

2) Velich, Wiener medic. Blätter 1896. Nr. 15—21.

3) Biedl, Verhandlungen der k. k. Gesellsch. der Aerzte. Wien. Febr. 1896.

4) Gottlieb, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVIII. 1897.

5) Fr. Pick, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLII. 1899.

6) Cybulski und Szymonowicz, Wiener med. Wochenschrift 1896 und Pflüger's Archiv Bd. LXIV. 1896.



Autoren entdeckte Blutdrucksteigerung bezogen, ist noch zweifelhaft; doch scheinen mir die neuerdings von v. Cyon[1]) mitgetheilten Versuche, in denen dieser Autor auf der Höhe der Blutdrucksteigerung durch Splanchnicusdurchschneidung den Druck sinken sah, während der Depressorreiz auf der Höhe der Steigerung wirksam blieb und erst nach Abfall des Druckes unwirksam wurde, für eine Mitbetheiligung solcher centraler Erregungen zu sprechen.

Die wesentlichste Wirkung des Nebennierenextractes am intacten Versuchsthiere besteht demnach in einer peripheren Beeinflussung der Gefässweite. Vor einiger Zeit habe ich[2]) nun darauf hingewiesen, dass dem Nebennierenextract daneben auch eine eclatante directe Herzwirkung zukommt, die sich einerseits am Froschherzen nachweisen liess, vor allem aber an Warmblütern im Zustande tiefster Chloralisirung deutlich hervortritt, während am intacten nicht chloralisirten Thiere diese Herzwirkung durch die mächtige Gefässwirkung verdeckt wird. Nach einer vollständigen Lähmung der Vasomotoren durch Chloralhydrat schien die Vermehrung der Herzkraft sogar den wesentlichsten Factor für die Blutdrucksteigerung darzustellen. Die Auffassung, das das Nebennierenextract ein directes Erregungsmittel für das Herz sei, ist seitdem von manchen Seiten getheilt worden (v. Fürth[3]), Hedbom[4]), Cleghorn[5]), dieselbe wurde aber auch unlängst durch v. Cyon[6]) in seiner Mittheilung über physiologische Herzgifte bekämpft. Da ich nun in den letzten Jahren in einigen Versuchsreihen weitere Erfahrungen über die directe Gefäss- und Herzwirkung des Nebennierenextractes gesammelt habe, so seien hier einige Versuche vorgelegt, welche den directen Angriffspunkt der blutdrucksteigernden Wirkung wie für die Gefässe auch für das Herz erweisen.

Die Annahme einer Wirkung auf das Herz stützte sich in meiner ersten Mittheilung auf Versuche am Froschherzen und auf die Wirkungen, welche Injection von Nebennierenextract auf die durch ein Herzgift — Chloralhydrat — herabgesetzte Thätigkeit des Kaninchenherzens hervorruft. Am Froschherzen liess sich feststellen, dass die Nebenniere gewisse motorische Apparate im Herzen selbst erregen

---

1) v. Cyon, Pflüger's Archiv Bd. LXXIV. 1899. S. 97.

2) Gottlieb, a. a. O., Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVIII. 1897.

3) v. Fürth, Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. XXVI. 1898.

4) Hedbom, Skandinav. Archiv f. Physiologie Bd. VIII. 1898.

5) A. Cleghorn, American Journal of Physiology Vol. II. 1899.

6) v. Cyon, Pflüger's Archiv Bd. LXXIV. 1899.

muss, da das nach erster Stannius'scher Ligatur stillstehende Herz durch die intravenöse Injection einer geringen Quantität Nebennierenextract mit Sicherheit zu erneutem Schlagen gebracht wird, in ganz ähnlicher Weise, wie dies durch die Anlegung der sogenannten zweiten Stannius'schen Ligatur geschieht, deren Wirkung man bekanntlich auf Reizung der Bidder'schen Ganglien zu beziehen pflegt. Unter bestimmten Verhältnissen konnte also an einem stillstehenden Froschherzen ein Wiederbeginn der Pulsationen nach Nebennierenextract beobachtet werden. Aber auch am Warmblüterherzen liess sich nachweisen, dass bei allmählicher Zuführung von Chloralhydrat, wenn die Pulsationen unmittelbar vor dem Herzstillstande selten und oberflächlich geworden sind, ja wenn sie kaum mehr auf das Hg-Manometer des Kymographions übertragen werden, Nebennierenextract von neuem lebhafte und frequente Contractionen auslöst. Die Vergrösserung des Pulsvolumens ist dabei deutlich und der Anblick des blossgelegten Herzens zeigt ohne weiteres die mit dem Beginn der Nebennierenwirkung eintretende Verstärkung der Herzthätigkeit; der Blutdruck steigt erheblich an und zwar auch bei vollständiger vasomotorischer Lähmung, bei der der Erstickungsreiz schon längst unwirksam war und der Blutdruck einen niedrigeren Stand zeigte, als selbst nach Halsmarkdurchschneidung. Vergrösserung des Pulsvolums und Blutdrucksteigerung beobachten wir bekanntlich unter den gleichen Bedingungen auch nach anderen Giften, so nach Digitalin (Böhm und Görz[1]), nach Physostigmin (Harnack und Witkowsky[2]), nach Campher (Alexander-Lewin[3]) u. a. m. und wir pflegen aus diesem Verhalten bei vollständiger Vasomotorenlähmung durch Chloralhydrat auf eine directe Herzwirkung der blutdrucksteigernden Substanzen zu schliessen. So mächtig aber wie nach Nebennierenextract ist die Blutdrucksteigerung am tief chloralisirten Thiere durch die genannten Substanzen niemals und so musste gerade für die Nebenniere die Frage aufgeworfen werden, ob denn wirklich dem Herzen allein die Schuld an einer so bedeutenden Blutdrucksteigerung zugeschrieben werden darf. In einem von mir (a. a. O. S. 104) angeführten Versuche erhob sich z. B. der Blutdruck von dem constanten

---

1) Görz, Inaug.-Dissert. Dorpat 1873.

2) Harnack und Witkowski, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. V. S. 401.

3) Alexander-Lewin, Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVII. S. 226.

niedrigen Niveau von 15 mm Hg nach Nebenniereninjection auf 70 mm Hg. Kann diese Steigerung auf Vergrösserung des Pulsvolums allein zurückgeführt werden? Ich war in meiner ersten Mittheilung zu diesem Schlusse geneigt, weil nach allen pharmakologischen Analogien eine erregende Einwirkung auf das durch Chloralhydrat vollständig gelähmte vasomotorische Centrum ausgeschlossen ist und mir bei der allgemein angenommenen lähmenden Wirkung des Chloralhydrats auf die Gefässwände auch eine Wiederverengerung der erschlafften Gefässe von der Peripherie aus „unwahrscheinlich" schien. Seitdem haben mich aber weitere Versuche gelehrt, dass die Möglichkeit der Wiederverengerung bei den durch Chloralhydrat erweiterten Gefässen unter dem Einflusse des mächtig verengernden Nebennierenextractes in der That besteht. Denn die Gefässe eines überlebenden isolirten Organes werden bei der künstlichen Durchblutung auch dann durch Nebennierenextract verengert, wenn dem Blute vorher Chloralhydrat zugesetzt wurde und seine gefässerweiternde Wirkung entfaltet hat. Danach ist auch in dem besprochenen Versuche eine periphere Beeinflussung der Gefässweite am tief chloralisirten Thiere nicht ausgeschlossen und kann eine Wiederverengerung der Gefässe neben der unzweifelhaft vorhandenen Steigerung der Herzthätigkeit an der Blutdrucksteigerung mit betheiligt sein.

Ueber die periphere Gefässwirkung des Nebennierenextractes an der überlebenden Niere.

Schon Biedl hat angegeben, dass er bei künstlicher Durchblutung überlebender Organe Gefässverengerung durch Nebennierenextract gesehen habe. Das folgende Versuchsbeispiel zeigt, wie energisch sich diese Wirkung auch an solchen Gefässen äussert, die vorher durch Chloralhydrat maximal erweitert worden sind. Zu den Versuchen verwandte ich Schweinsnieren und Hundenieren; zur Durchleitung diente die einfache Schmiedeberg'sche Anordnung ohne künstliches Herz.

Versuch an einer Schweinsniere.

Zeit	Es fliessen durch das Organ	Innerhalb der Zeit von	Bemerkungen
1 h.	25 ccm	2′ 50″	Normales Blut
1 h. 3 m.	25 „	2′ 25″	
1 h. 6 m.	25 „	2′	
1 h. 10 m.	25 „	1′ 40″	
1 h. 13 m.	25 ccm	44″	Chloralhydratblut (1 g : 500 Blut)
1 h. 14 m.	25 „	40″	

Versuch an einer Schweinsniere.

Zeit	Es fliessen durch das Organ	Innerhalb der Zeit von	Bemerkungen
1 h. 15 m.	25 ccm	40″	
1 h. 17 m.	25 =	36″	
1 h. 20 m.	25 =	28″	
1 h. 21 m.	25 =	24″	
1 h. 22 m.	25 =	20″	
1 h. 24 m.	25 ccm	1′ 5″	Nebenniereblut
1 h. 26 m.—32 m.	25 =	6′ 22″	(30 ccm Extract von
1 h. 33 m.—39 m.	10 =	5′ 30″	0,5 g trockene Nn.
			: 300 Blut)
1 h. 39 m.—50 m.	4—5 Tropfen	1′	Chloralblut
1 h. 50 m.	6 Tropfen	1′	
2 h. 8 m.	12 =	1′	
2 h. 16 m.	30 =	1′	
2 h. 18 m.	36 =	1′	
2 h. 21 m.	2,8 ccm	1′	
2 h. 24 m.	3,5 =	1′	
2 h. 26 m.	25 =	2′ 35″	
2 h. 28 m.	25 =	2′ 5″	
2 h. 31 m.	25 =	1′ 48″	
2 h. 36 m.	25 =	1′ 14″	
2 h. 39 m.	25 =	56″	
2 h. 42 m.	25 =	52″	
2 h. 44 m.	25 =	46″	
2 h. 45 m.	25 =	40″	
2 h. 47 m.	10 ccm	1′ 54″	Chloralhydrat-Nebenniereblut
2 h. 49 m.	2 =	1′	
2 h. 50 m.	1,6 =	1′	
2 h. 53 m.	1,0 =	1′	
2 h. 55 m.	0,8 =	1′	
2 h. 58 m.	15 Tropfen	1′	
3 h. 5 m.	10 =	1′	

Die wirksame Substanz im Nebennierenextract ist also im stande, die peripheren Gefässe auch nach sehr vollständiger Chloralisirung zu verengern. Dieses Resultat scheint auf den ersten Blick für einen muskulären Angriffspunkt der Nebennierenwirkung zu sprechen; doch muss hervorgehoben werden, dass wir ja auch vom Chloralhydrat selbst nicht wissen, ob seine lähmende Wirkung muskuläre oder nervöse Elemente in der Wandung der kleinsten Gefässe betrifft. Mag es sich aber um eine Parese der Gefässmusculatur oder um herabgesetzte Erregbarkeit peripherer nervöser Apparate durch Chloralhydrat handeln, jedenfalls ist ein Ueberwiegen der energischen Reizwirkung der Nebenniere auch dann denkbar, wenn dieselbe an dem gleichen Angriffspunkte und im entgegengesetzten Sinne einsetzt.

Ueber die Wirkung des Nebennierenextractes bei der Chloralhydrat- und bei der Kalivergiftung des Herzens.

Aus dem Versuche an den überlebenden Gefässen des künstlich durchbluteten Organes geht hervor, dass auch in den früher besprochenen Nebennierenversuchen am chloralisirten Kaninchen eine Wiederverengerung der maximal erweiterten Gefässe noch möglich wäre und eine solche Wirkung auf die Gefässe dürfte wohl bei der Blutdrucksteigerung am tief chloralisirten Thiere auch mit im Spiele sein, da dieselbe für die Leistung des Herzens fast zu gross erscheint. Schon v. Cyon[1]) hat dies vor Kurzem hervorgehoben und dieser Einwand v. Cyon's gegen die Beweiskraft der Chloralversuche im Sinne einer directen Herzwirkung findet somit in meinen übrigens schon lange vorher angestellten Durchleitungsversuchen eine experimentelle Begründung. v. Cyon stellt aber weiter auf Grund seiner Untersuchungen über die Nebennierenwirkung die von mir behauptete directe erregende Wirkung des Extracts auf das Herz überhaupt in Abrede. Die unzweifelhafte Verstärkung der Herzschläge während der Drucksteigerung am tief chloralisirten Thier deutet er als eine secundäre von gleichzeitiger Gefässverengerung abhängige Erscheinung. v. Cyon setzt (S. 144 a. a. O.) in den Chloralhydrat-Nebennieren-Versuchen nur die Drucksteigerung auf Rechnung des Nebennierenextracts, die Verstärkung der Herzschläge aber führt er auf die gleichzeitige Wirkung des Chloralhydrats zurück. Dass Chloralhydrat die Herzschläge verstärke, kann wohl nur so gemeint sein, dass dasselbe die Pulse verlangsamt und durch längere Dauer der Diastole das Pulsvolum steigert. Weiter aber nimmt v. Cyon an, dass die auch nach tiefster Chloralisirung eintretende Contraction der kleinen Arterien dem Herzen mehr Blut zuführe und dass darin der Grund zu suchen sei, weshalb dasselbe nunmehr energischer arbeitet. Die Verstärkung der Herzthätigkeit in den Chloralhydrat-Nebennierenversuchen wäre somit nach Auffassung von Cyon's eine secundäre und die Existenz einer directen Einwirkung bliebe ebenso zweifelhaft, als sie es nach den ersten Versuchen von Oliver und Schäfer war, die ja schon am normalen Thier die Verstärkung der Herzaction durch Nebenniere beobachteten, ohne aber den Beweis einer directen Herzwirkung zu unternehmen. Die Versuche am chloralisirten Thiere hatte ich aber gerade zur Entscheidung darüber angestellt, ob man es mit einer directen oder mit einer secundären Herzwirkung zu

1) v. Cyon, Die physiologischen Herzgifte. III. Theil. Pflüger's Archiv Bd. LXXIV. S. 97. 1899.

thun habe, und muss auch jetzt noch den Einwänden v. Cyons gegenüber darauf hinweisen, dass sehr gewichtige Gründe für eine directe Herzwirkung in den Chloralversuchen sprechen.

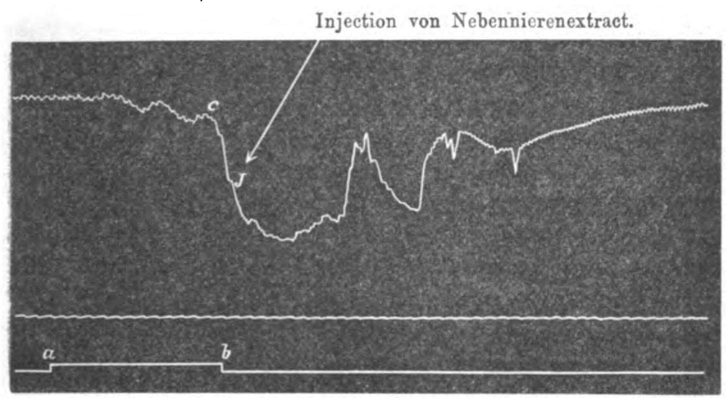
Eine solche Beeinflussung des Herzens durch das Gift wird aus den von mir mitgetheilten Versuchen schon dadurch wahrscheinlich, dass die unter der dauernden tiefen Chloraleinwirkung niedrigen und langsamen Pulse auf intravenöse Nebenniereninjection sogleich frequenter werden, ehe noch der Blutdruck erheblich in die Höhe geht. Es ist dieses Verhalten z. B. auch an der auf S. 103 meiner ersten Mittheilung (a. a. O.) abgebildeten Curve deutlich ersichtlich. v. Cyon bezieht dies auf Reizung der Accelerantes.

Immerhin sind aber die von mir mitgetheilten Versuche über die Wiederbelebung des fast zum Stillstand chloralisirten Herzens durch Nebenniere noch nicht völlig beweiskräftig für eine directe Herzwirkung; denn das Chloralhydrat wirkt meist erst als Herzgift, nachdem es bereits vollständige Gefässlähmung herbeigeführt hat und die nun erwiesene Möglichkeit einer Wiederverengerung der Arterien lässt den Einwand zu, dass es sich um secundäre Wirkung auf das Herz handelt. Deshalb war es wünschenswerth, die gleichen Versuche nach Schädigung des Herzens durch ein anderes Gift anzustellen, das nicht neben oder nach Lähmung der Gefässe auf das Herz wirkt, sondern die Herzlähmung so isolirt als möglich herbeiführt. Ich wählte dazu die insbesondere von Böhm[1]) sowie von Aubert und Dehn[2]) studirte lähmende Wirkung der Kalisalze auf das Herz. Schon O. v. Fürth[3]) hat gezeigt, dass die von ihm dargestellte wirksame Substanz der Nebenniere dieser Herzlähmung entgegentritt. Ich führte diese Kaliversuche so aus, dass ich durch allmähliche und alle Minute wiederholte langsame intravenöse Injectionen von Kalium nitricum in 1 proc. Lösung das Blut auf einen für das Herz toxischen Kaligehalt brachte. Nach vorübergehendem Steigen tritt dabei nur eine geringe Senkung des Blutdruckes ein, derselbe hält sich lange Zeit auf der Höhe, bis ganz plötzlich Herzlähmung eintritt. Es erfolgt dann „steiles Abfallen des Blutdrucks, zuweilen von einzelnen momentanen Erhebungen unterbrochen. Die Herzpulse werden alsbald unsichtbar und die Feder des Kymographions zieht nunmehr wenige Millimeter oberhalb der Nulllinie in gerader Linie dahin, genau als ob völliger Herzstillstand eingetreten wäre". (Böhm a. a. O. S. 71). Der vom Kymographion verzeichnete Still-

1) Böhm, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. VIII. S. 68. 1878.
2) Aubert und Dehn, Pflüger's Archiv Bd. IX. 1874.
3) v. Fürth, a. a. O., Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XXVI. S. 15. 1898.

stand ist aber Anfangs nur ein scheinbarer, das Herz führt in diesem Zustand noch unregelmässige Bewegungen aus, die aber zur Fortbewegung des Blutes völlig unfruchtbar sind. Böhm hat bekanntlich weiter gezeigt, dass die Herzlähmung durch Kalisalze in diesem Stadium nicht irreparabel ist, durch Thoraxcompressionen kann vielmehr das durch sonst sicher tötliche Kalidosen vergiftete Herz wiederbelebt werden, wenn gleichzeitig für künstliche Respiration gesorgt ist. Sonst aber „erfolgt der Tod unfehlbar, wenn nicht innerhalb 3—4 Minuten Anstalten zur Wiederbelebung getroffen werden" (Böhm S. 71). Verfolgt man nun während solcher successiver intravenöser Einführung von Kalisalz die Blutdruckcurve mit ungetheilter Aufmerksamkeit und injicirt, sobald das rapide Absinken des Blutdrucks den Eintritt der Herzlähmung anzeigt, aus einer an

Curve 1 (auf 1/2 verkleinert, von links nach rechts zu lesen).



Letzte Kalisalzinjection.

der anderen Jugularis bereitliegenden Spritze eine kleine Menge von Nebennierenextract, so zeigen sich alsbald — wenige Secunden nach der Injection — stärkere Erhebungen an der steilabfallenden Curve, das Herz beginnt wieder energisch zu arbeiten und nach einem kurzen Kampfe gegen den Lähmungszustand werden die Pulse völlig regelmässig, der Blutdruck geht rasch wieder in die Höhe, ja da sich nun die wirksame Substanz des Nebennierenextracts im ganzen Gefässsystem vertheilt, steigt er alsbald über die Norm. Die beistehende Curve 1 macht die Wirkung anschaulich.

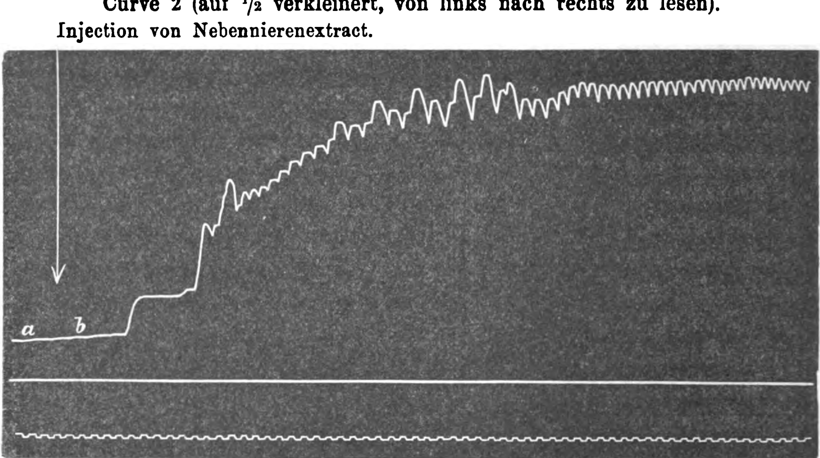
Zu Curve 1: Kaninchen, 1300 g, erhält von 4 h. 16 m. bis 4 h. 29 m. jede Minute 2,5 ccm 1 procent. KNO_3-Lösung in langsamer Injection in die Vena jugularis. Der Blutdruck bleibt dabei bis 4 h. 29 m. völlig normal 100—110 mm Hg. Im unmittelbaren Anschluss an die letzte

Injection a—b 4 h. 29 m. fällt der Druck rapide bei c ab; während des Absinkens wird aus der bereitliegenden Spritze in die andere Vena jugularis 1 ccm 10 procent. Nebennierenextracts injicirt (bei J. in der Curve). Alsbald nimmt das Herz anfangs in unregelmässigen, bald darauf in völlig regelmässigen Pulsen seine Thätigkeit wieder auf (4 h. 30 m.).

Die Injection von Nebennierenextract unmittelbar nach dem plötzlichen Eintritt der Herzlähmung hat demnach den gleichen belebenden Effect auf das kalivergiftete Herz, wie die Thoraxcompressionen in den bekannten Versuchen Böhm's; doch erfolgt hier die Wiederherstellung der Herzaction ohne jede Compression, ja bei der kurzen Dauer der ganzen Circulationsstörung ist es nicht einmal nothwendig, künstliche Respiration einzuleiten. Analog den Versuchen von Böhm gelingt es weiter, durch Nebenniere das Herz sogar noch in Thätigkeit zu setzen, wenn auch die Feder des Mano-

Curve 2 (auf 1/2 verkleinert, von links nach rechts zu lesen).

Injection von Nebennierenextract.



meters durchaus keine Elevationen mehr anzeigt; die, wie Böhm gezeigt hat, ungeordneten Herzcontractionen in diesem Zustand können auch dann noch in regelmässige Herzarbeit übergehen. Die Curve 2 giebt hierfür ein Beispiel; doch gelingt es nicht immer, das Herz durch Nebennierenextract wieder zu beleben, wenn die Feder des Manometers nur mehr eine gerade Linie verzeichnet.

Zu Curve 2: Kaninchen, 1200 g. Nach 3 Injectionen von 2,5 ccm 1 procent. KNO_3 innerhalb 3 Minuten ist rapider Abfall des Druckes von dem normalen Werthe fast bis auf die Abscisse erfolgt. Bei vollständiger Ruhe des Schwimmers wird nach einigen Secunden 1 ccm 5 procentigen Nebennierenextracts a—b in die Vene injicirt. Alsbald Wiederherstellung der Herzaction.

Diese Versuche lassen kaum eine andere Deutung zu, als dass Nebennierenextract ein Erregungsmittel für motorische Apparate im Herzen sei. Solche motorische Apparate werden offenbar durch die Kalivergiftung des Herzens vorübergehend gelähmt. Eine spontane Erholung des Herzens aber ohne Thoraxcompression oder Nebennieren-injection habe ich in einer Reihe von Versuchen an Kaninchen nie gesehen, wenn durch allmähliche langsame Injection eine Ueberladung des Blutes mit Kalisalz herbeigeführt wird; ist der plötzliche Abfall des Drucks einmal eingetreten, so erholte sich das Herz niemals von selbst. Bei sehr rascher Einführung von Kalimengen, die der letalen Dosis nahestehen, innerhalb 4—6 Secunden, haben allerdings Aubert und Dehn spontanen Wiederbeginn der Herzaction beobachtet; solche brüske Injectionen bieten aber wesentlich verschiedene Verhältnisse dar.

Auch aus den Versuchen am kalivergifteten Herzen scheint mir demnach eine directe erregende Wirkung des Nebennierenextractes auf das Herz hervorzugehen und dieselben können zur Ergänzung der früher mitgetheilten Chloralhydrat- und Chloroformversuche dienen. Gegenüber dem von v. Cyon gegen die Chloralhydratversuche erhobenen Einwand haben die Versuche am kalivergifteten Herzen aber die Bedeutung, dass das Versagen der Herzthätigkeit hier bei normalem oder fast normalem Blutdruck eintritt und somit nicht von mangelnder Blutfülle des Herzens abhängen kann, die dann durch die gefässverengernde Wirkung der Nebenniere behoben werden und indirect zu verbesserter Herzarbeit führen könnte, wie dies v. Cyon für die Chloralversuche annimmt. Wie der Abfall des Druckes bei der Kalivergiftung nur von einer Herzwirkung abhängt, kann auch die Wiederherstellung nur auf das Herz bezogen werden.

In gewissem Sinne nimmt nun auch v. Cyon eine directe Herzwirkung an, wenn er sagt, dass „Nebennierenextract erregbarkeitserhöhend auf die peripheren Centren der Accelerantes wirke“ (S. 113 a. a. O.). Da ich nun nicht glaube, dass wir derzeit im stande sind, eine Beeinflussung der intracardialen Endigungen der Accelerantes von einer Wirkung auf andere nervöse motorische Apparate zu trennen, so käme v. Cyon eigentlich der Deutung meiner früheren und jetzigen Versuche nahe, denn dieselben bezweckten ja nichts anderes, als eine neben der Beeinflussung der Gefässe bestehende directe Wirkung auf nervöse motorische Apparate im Herzen zu demonstriren. Dennoch besteht ein wesentlicher Unterschied in der Auffassung; nach v. Cyon käme nämlich durch Wirkung auf die Acceleransendigungen im Herzen nur eine Beschleunigung und



zugleich Verkleinerung der Herzschläge durch Nebennierenextract zu stande, eine Verstärkung der Herzthätigkeit durch directe Giftwirkung, wie ich dieselbe wahrscheinlich machen wollte, stellt er entschieden in Abrede.

Eine einwandsfreie Entscheidung dieser Frage konnte nur der Versuch am isolirten Säugethierherzen bringen, bei welchem secundäre Einflüsse von seiten des Gefässsystems völlig ausgeschlossen sind. Deshalb habe ich im Laufe der letzten Jahre die Wirkung des Nebennierenextractes auf das isolirte Kaninchen- und Katzenherz in zahlreichen Versuchen studirt, deren Mittheilung nur aus äusseren Gründen längere Zeit verzögert worden ist.

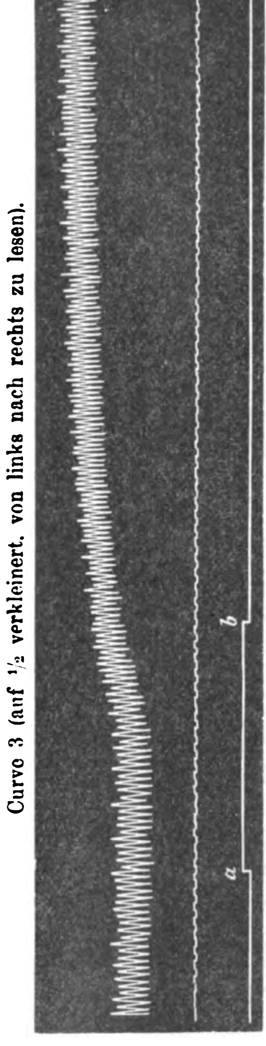
Ueber die Wirkung des Nebennierenextractes auf das isolirte Säugethierherz.

Zu dem entscheidenden Versuche, ob das isolirte Säugethierherz durch Nebennierenextract zu vermehrter Arbeit angeregt werde, benutzte ich anfangs die bequem ausführbare und für pharmakologische Zwecke sehr geeignete Methode der Isolirung des Herz-Lungen-Coronarkreislaufes, wie sie Hering[1]) und fast gleichzeitig mit ihm Bock[2]) angegeben hat. Es werden nach diesem Verfahren bekanntlich alle vom linken Herzen abgehenden Gefässe mit Ausnahme der beiden Carotiden abgebunden und die eine Carotis mit dem Manometer in Verbindung gesetzt, während die andere dazu dient, das gesammte Blut vom linken Herzen durch eine Verbindungsröhre in die Jugularis und ins rechte Herz zu leiten. Bock schaltet an Stelle der einfachen U-Röhre zwischen Carotis und Jugularis einen Widerstandsapparat ein und betont mit Recht die Nothwendigkeit, auf ein völliges Constantbleiben des Widerstandes das grösste Gewicht zu legen. Es gelang uns aber auch bei Anwendung einer einfachen U-Röhre mit Gummiverbindungen, an denen der Widerstand durch Klemmen regulirt werden kann, denselben constant zu erhalten; dadurch war es für unsere kurz dauernden Versuche nicht nothwendig, das Blut ungerinnbar zu machen, was bei der Versuchsanordnung von Bock nicht zu umgehen ist. In dem so vorbereiteten Präparate circulirt das Blut ausschliesslich durch Herz- und Lungenkreislauf, jeder Einfluss des grossen Kreislaufes und des wechselnden Widerstandes in demselben auf den im System herrschenden Blutdruck ist sonach ausgeschlossen. Dass aber der Blutdruck im linken Herzen an dem Präparate durch das Bestehenbleiben des kleinen

1) Hering, Pflügers Archiv Bd. LXXII. 1898.

2) Bock, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLI. 1898.

Kreislaufes wesentlich beeinflusst werden könnte, ist nach den Untersuchungen von Bock wenig wahrscheinlich; denn derselbe zeigte in Uebereinstimmung mit älteren Angaben von Openchowsky[1]) die geringe Beeinflussbarkeit des Lungenkreislaufes durch eine Reihe von Giften. Trat sonach in dem Herz-Lungen-Coronarkreislauf durch Nebennierenextract eine wesentliche Steigerung des Druckes ein, so konnte dieselbe nur unabhängig von secundären Einflüssen des Gefässsystems durch Vermehrung der Herzarbeit bedingt sein.



Curve 3 (auf ½ verkleinert. von links nach rechts zu lesen).

Nebennierenextract bewirkt nun in dem Herz-Lungen-Präparat eine deutliche und einige Zeit anhaltende Blutdrucksteigerung, sowie gleichzeitig eine nicht unerhebliche Beschleunigung der Herzaction. Die Injection gleicher Menge physiologischer Kochsalzlösung ist selbstverständlich ohne jede Wirkung. Aus einer Reihe solcher Versuche sei als Beispiel die Curve 3 wiedergegeben, welche die Wirkung der Nebenniereninjection an einem gut arbeitenden, nach der Methode von Hering-Bock isolirten Kaninchenherzen demonstrirt.

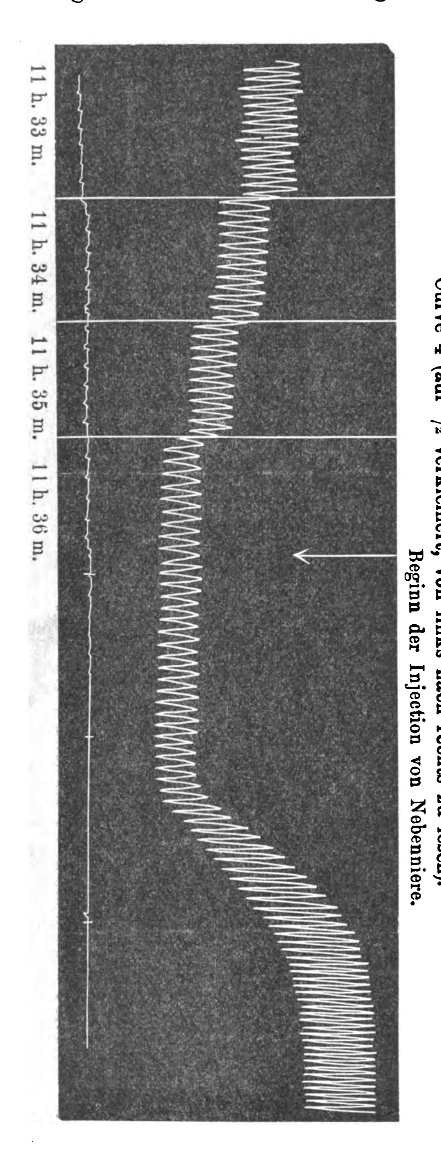
Zu Curve 3: Kaninchen, 1500 g. Herzisolirung mit temporärer vorhergehender Aortencompression nach Hering. 11 h. 45 m. Isolirung des Herz-Lungenkreislaufes beendet. 11 h. 56 m. wird bei einem constanten mittleren Druck von 33 mm Hg und einer Pulsfrequenz von 23 Pulsen in 10″ 0,5 ccm eines 10 procent. wässerigen Nebennierenextractes in den verbindenden Bogen injicirt (a bis b). 1 Minute nach der Injection erreicht der mittlere Druck 68 mm Hg, die Pulsfrequenz ist auf 27 Pulse in 10″ gestiegen. 11 Minuten danach (12 h. 7 m.) ist der Druck allmählich wieder auf 40 mm Hg gefallen, die Pulsfrequenz beträgt wieder 23 Pulse in 10″.

Bei schon vordem kräftig arbeitenden Herzen ist die Drucksteigerung im Herz-Lungen-Coronarkreislauf nicht sehr bedeutend; darüber und über die gleichzeitige Beschleunigung des Herzschlags

1) Openchowski, Zeitschrift f. klin. Medicin Bd. XVI. 1889.

giebt die folgende Tabelle Rechenschaft, in der ich die Daten aus einigen weiteren Versuchen gleicher Art zusammenstelle.

Nr. des Versuchs	Vor der Injection		Nach der Injection		
	Druck	Pulse in 10''	Zeit	Druck	Pulse in 10''
1	105	19	40 Sec.	116	26
2	102	17	2 Min.	123	23
3	44	16	1 Min.	74	23
4	50	13	1 Min.	64	16
5	33	23	1 Min.	68	27
6	48	17	30 Sec.	130	26
7	115	20	2 Min.	140	28
8	42	18	$1\frac{1}{2}$ M.	75	24



Curve 4 (auf 1/2 verkleinert, von links nach rechts zu lesen).
Beginn der Injection von Nebenniere.

Auch am isolirten Herzen tritt die erregende Wirkung des Nebennierenextracts besonders deutlich hervor, wenn das Herz in seiner Thätigkeit geschädigt ist. Es kommt z. B. in einzelnen Fällen der Isolirung des Herz-Lungenpräparats, insbesondere wenn eine excessive Drucksteigerung bei Unterbindung der Aorta nicht vermieden worden ist und das Herz längere Zeit gegen einen abnorm hohen Widerstand zu arbeiten gezwungen war, zu einem plötzlichen oder auch mehr allmählichen Druckabfall durch Erschöpfung des Herzens. In einigen Versuchen erhielt ich nun bei Injection von Nebennierenextract während eines solchen Druckabfalls eine besonders eclatante Steigerung der Herzthätigkeit, wie aus der Curve 4 ersichtlich ist, in der ein solcher Fall wiedergegeben ist.

Zu Curve 4: Kaninchen 2600 gr. Isolirung des Herz-Lungenpräparats ohne vorhergehende temporäre Aortencompression. Nach der Abbindung der Gefässe 11 h. 15 m. steht der Blutdruck längere Zeit sehr hoch (180—200 mm Hg). Nachdem er allmählich etwas abgesunken,

fällt er von 11 h. 32 m. bis 11 h. 36 m. also innerhalb 4 Minuten rasch und continuirlich von 120 auf 48 mm Hg. Darauf wird 11 h. 36 m. 1 ccm 10 procent. Nebennierenextract in die Jugularis injicirt, worauf der Druck innerhalb 30 Secunden auf 130 mm Hg ansteigt und einige Minuten hoch bleibt. Dann erfolgte plötzliches Absinken und Herzstillstand.

Ebenso kann man die Versuche über die Wirkung der Nebenniere an dem durch Gifte wie Chloralhydrat und Chloroform geschädigten Herzen an dem Herz-Lungenpräparat mit dem gleichen Erfolge wiederholen wie am intacten Thiere und dadurch die Unabhängigkeit der Nebennierenwirkung vom Zustand der Gefässe erweisen. Auch die Kalisalzwirkung wird am isolirten Herzen wenigstens vorübergehend durch die erregende Wirkung des Extracts aufgehoben.

Blutdrucksteigerung und Beschleunigung des Herzschlags sind demnach die constanten Folgen der Nebenniereninjection am Herz-Lungen-Conorarkreislauf. Die Verlangsamung der Herzschläge, die man am unversehrten Thier im Beginn der Wirkung regelmässig beobachten kann, ist niemals auch nur angedeutet. Dieses Verhalten stimmt mit der Auffassung der Verlangsamung als central bedingtes Phänomen überein. Dass die grossen und langsamen Pulse im Beginne der Nebennierenwirkung auf Erregung des Vaguscentrums zurückzuführen sind, geht schon daraus hervor, dass dieselben nach Vagusdurchschneidung und nach Atropin ausbleiben (Oliver und Schäfer[1]), Cybulski und Szymonowitz[2]). Es liegt keine Veranlassung vor, hier auf die Frage einzugehen, ob diese Erregung des Vaguscentrums als directe Giftwirkung nach den ersten Autoren oder als indirecte Wirkung, nach Biedl und Reiner[3]) der Blutdrucksteigerung als solcher, nach v. Cyon[4]) auf dem Umwege über die Erregung der Hypophyse anzusehen ist. Doch möchte ich hier, um Missverständnisse zu vermeiden, darauf hinweisen, dass auch ich in meiner ersten Mittheilung durchaus nicht, wie v. Cyon meint, behaupten wollte, das Extract wirke „gleichzeitig erregend auf motorische und hemmende Ganglien im Herzen“ (v. Cyon S. 99 a. a. O.); vielmehr habe ich mich auch in jener ersten Mittheilung mit der Frage der Pulsverlangsamung am Warmblüter nicht beschäftigt und an der einzigen Stelle, an der dieselbe gelegentlich der Beschreibung der Kreislaufserscheinungen erwähnt ist, ausdrücklich hervorgehoben, „da die Verlangsamung der Pulsfrequenz nach Atropin oder Vagus-

1) Oliver und Schäfer, a. a. O.
2) Cybulski und Szymonowicz, a. a. O.
3) Biedl und Reiner, Pflüger's Archiv Bd. LXXIII. S. 385. 1898.
4) v. Cyon, Pflüger's Archiv Bd. LXXII. 1898.

durchschneidung ausbleibt, so ist sie auf Beeinflussung des Vaguscentrums zu beziehen". (S. 100 a. a. O.)[1])

Die besprochenen Versuche am isolirten Herz-Lungen-Coronarkreislauf haben somit eine deutliche und einige Zeit anhaltende Blutdrucksteigerung sowie gleichzeitig eine Beschleunigung der Herzschläge ergeben. Die Vermehrung der Pulsfrequenz ist zweifellos eine vom Centralnervensystem unabhängige, direct am Herzen angreifende Wirkung; ob wir es aber hier mit einer Reizung der Accelerans-Endigungen im Herzen oder mit Erregung anderer nervöser motorischer Apparate zu thun haben, dürfte bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse nicht zu entscheiden sein. Dass auch die Blutdrucksteigerung in dem Präparate als directe Herzwirkung anzusehen ist, kann kaum bezweifelt werden; die Möglichkeit, dass die Lungengefässe durch Nebennierenextract verengert werden, ist zwar nicht ausgeschlossen, sie erscheint aber sehr unwahrscheinlich[2]); weiterhin könnte aber eine eventuelle Verengerung im Gebiete der Arteria pulmonalis ein anhaltendes Steigen des Druckes im linken Herzen gar nicht erklären, da durch eine solche Veränderung zuerst ein Hinderniss für das rechte Herz geschaffen würde und deshalb eine Anhäufung von Blut im rechten Ventikel und ein Absinken des Drucks im linken zur Folge haben müsste.

1) Anmerkung: Zu diesem Missverständniss v. Cyon's dürfte eine andere Stelle meiner Mittheilung Anlass gegeben haben, an der ich die Erscheinungen besprach, die durch Nebenniereninjection am Froschherzen nach erster Stannius-scher Ligatur beobachtet werden. Die lebhaften Pulse, die an dem nach der Ligatur sonst stillstehenden Ventrikel entstehen, werden nämlich bald durch diastolische Stillstände unterbrochen, zwischen denen sich Gruppen von kräftigen Herzcontractionen einschieben (s. Curve 3 S. 111 a. a. O.). Zur Erklärung dieser unter den besonderen Bedingungen am Froschherzen eintretenden Stillstände glaubte ich damals, wäre „vielleicht an eine Reizung von im Ventrikel gelegenen Hemmungscentren zu denken". Damit waren aber keineswegs die Vagusendigungen gemeint, da ausdrücklich angegeben ist, dass die Stillstände auch nach Atropinisirung eintreten. Die damals als „vielleicht" mögliche Erklärung erscheint mir heute übrigens sehr unwahrscheinlich; vielmehr dürften die Stillstände eher daher rühren, dass die Nebennierenwirkung den Herzstillstand nach erster Stannius-scher Ligatur nur periodisch zu überwinden vermag.'

2) Anmerkung bei der Correctur: Durch Versuche, die Gerhardt auf der Naturforscher-Versammlung zu München mittheilte, ist indessen auch dieser Punkt aufgeklärt werden. Durch gleichzeitige Druckmessung in der Carotis und der Art. pulmonalis hat Gerhardt gezeigt, dass die wirksame Substanz der Nebennieren auf die Lungengefässe nur einen äusserst geringen Einfluss ausübt, so lange die Vagi erhalten sind, dass sie aber völlig wirkungslos bleibt, wenn die Vagi durchschnitten wurden. Diese Beobachtung bildet eine werthvolle Ergänzung zur Kritik der obigen Versuche.



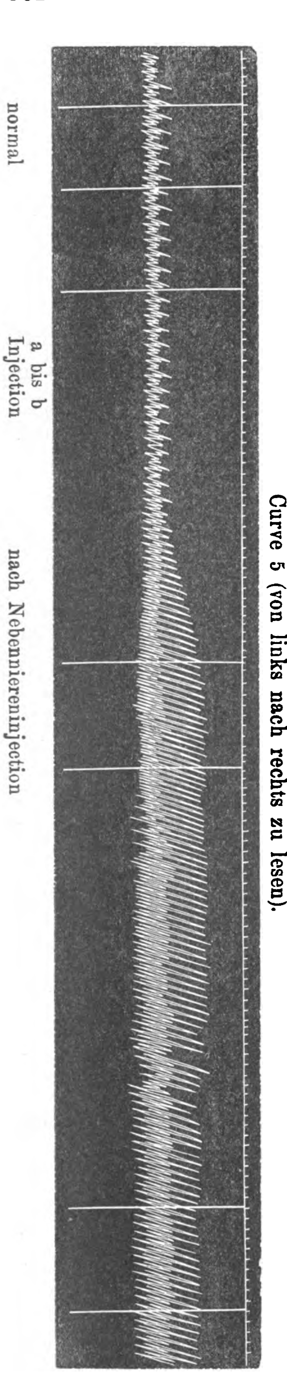
Es war deshalb weniger die durch das Bestehenbleiben des Lungenkreislaufs bei der Hering-Bock'schen Methode bedingte Unklarheit, die mich veranlasste die Wirkung des Nebennierenextracts auch bei anderen Verfahren der Herzisolirung zu studiren, als der Umstand, dass es bei der Druckmessung im Herz-Lungen-Coronarkreislauf fraglich blieb, ob die Drucksteigerung nur durch die im Herzen angreifende Vermehrung der Pulsfrequenz bedingt sei oder auch durch gleichzeitige Verstärkung des einzelnen Herzschlags. Eine Blutdrucksteigerung in dem System bei gleichbleibender oder bei verlangsamter Herzaction hätte wie bei den Helleboreïn-Versuchen Bock's[1]) die Vergrösserung des Pulsvolums und somit die Verstärkung der Herzschläge zweifellos erwiesen. Die Blntdrucksteigerung bei einer so erheblichen Zunahme der Schlagzahl liess aber die Frage offen, ob auch eine Verstärkung des einzelnen Pulses durch Nebennierenextract herbeigeführt wird. Darüber gaben mir Versuche nach der Methode von Langendorff[2]) den gewünschten Aufschluss.

Die von Langendorff beschriebene Methode, die Thätigkeit des isolirten Säugethierherzens zu studiren, beruht bekanntlich darauf, dass das nach der Verblutung des Thieres aus dem Körper herausgenommene Organ nach Durchleitung defibrinirten Blutes durch die Coronargefässe alsbald wieder zu schlagen beginnt. Die Durchleitung geschieht von der Aorta aus und das Blut circulirt dabei nicht in den Herzhöhlen, sondern nur durch den Coronarkreislauf. Die rhythmischen Contractionen des Herzens werden durch ein in der Herzspitze befestigtes Häkchen auf den Zeichenhebel übertragen und auf dem Kymographion verzeichnet. Mittels dieser Methode hat schon Hedbom[3]) neben einer Reihe von anderen Giften auch die Wirkung des Nebennierenextracts untersucht und Cleghorn[4]) hat neuerdings schöne Versuche mitgetheilt, in denen er die erregende Wirkung des Extracts an der isolirten Herzspitze erweisen konnte, indem er die Durchblutungscanüle anstatt in die Aorta in einen Ast der Arteria coronalis selbst einsetzte.

Auch wir haben eine Reihe von Versuchen nach Langendorff angestellt und dabei stets eine sehr bedeutende Verstärkung und meist gleichzeitig Beschleunigung der Herzaction durch Nebennierenextract erhalten. Besondere Sorgfalt wurde in den Versuchen, die sonst nach den letzten Angaben Langendorff's ausgeführt wurden.

1) Bock, a. a. O., Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLI. 1898.
2) Langendorff, Pflüger's Archiv Bd. LXI. S. 291. 1895.
3) Hedbom, Skandinav. Archiv f. Physiologie Bd. VIII. 1898.
4) Cleghorn, American. Journal of Physiology Vol. II. 1899.





Curve 5 (von links nach rechts zu lesen).

auf das Constantbleiben von Druck und Temperatur des durchleiteten Blutes verwandt.

Die Injection von Nebennierenextract wurde immer erst unternommen, wenn das Herz nach längerer Durchströmung und einige Male nach Anwendung der von Langendorff angegebenen Kunstgriffe (vorübergehende Erstickung des Herzens) einige Zeit lang völlig regelmässige Curven geschrieben hatte. Die Injection des Extracts wurde dann unmittelbar vor dem Einstrom des Blutes in die Aortencanüle durch ein Seitenrohr ausgeführt, so dass das Herz nur kurze Zeit einem Blutstrom durch seine Gefässe ausgesetzt war, der die wirksame Substanz enthielt, und alsbald wieder normales Blut aus dem Reservoir nachströmte. Injection ungiftiger Flüssigkeit in der gleichen Weise war vollkommen unwirksam.

Das Resultat unserer Versuche geht am besten aus der beistehenden Curve 5 hervor, die an einem Katzenherzen nach der Methode Langendorff's gewonnen ist. Die Curve stimmt sehr gut mit der von Cleghorn abgebildeten überein.

Zu Curve 5: Katzenherz nach Langendorff mit defibrinirtem Blute desselben Thieres : 2 Theilen physiologischer NaCl-Lösung durchleitet. Das Herz schlägt von 4 h. 4 m. ab regelmässig; Temperatur und Druck sind constant; aus einer bereit gehaltenen, bis vor die Einstromöffnung des Blutes in die Aortencanüle vorgeschobenen Canüle werden 4 h. 28 m. 0,3 ccm 10 procent. Nebennierenextracts a bis b injicirt. Wenige Secunden nach der Injection ist die Veränderung eclatant. Die Frequenz der Herzschläge vor der Injection betrug 13 in 10″, die Höhe der Excursionen 3,5 mm; ca. 30 Secunden nach der Injection erfolgen in 10″ 16 Herzschläge, ihre Excursion ist aber auf fast das dreifache 9,5 mm gewachsen. Nach weiteren 45 Secunden ist die Frequenz auf die vor der Injection (13 in 10″) gesunken, die Höhe der verzeichneten Pulse beträgt aber

noch 8,5 mm. Die Verstärkung der Herzschläge ist in der Curve noch weiter ausgesprochen, nach einigen Minuten schieben sich aber zwischen die immer noch energischen Herzcontractionen immer längere Stillstände ein, die durch Gruppen von Pulsen unterbrochen werden. Allmählich werden die Herzcontractionen seltener und seltener und endlich steht das Herz in etwas contrahirtem Zustand still.

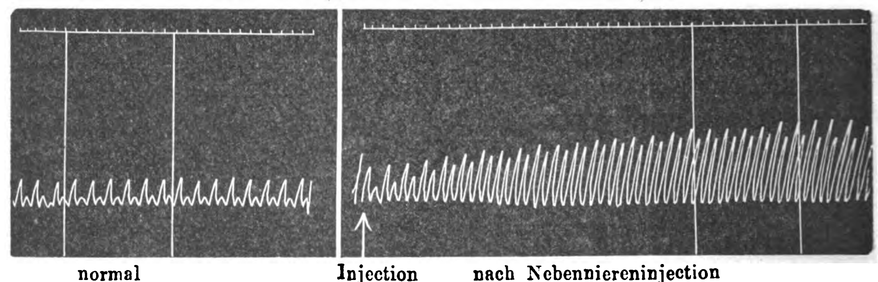
Wie der hier wiedergegebene Versuch, ergab auch eine Reihe ähnlicher stets eine sehr bedeutende Verstärkung der Herzcontractionen an dem isolirteu Katzenherzen, die Excursionshöhe der verzeichneten Pulse stieg auf das 2—3 fache der Norm und zugleich trat fast in allen Versuchen eine Beschleunigung der Herzaction ein. Das Ergebniss der Versuche ist vollkommen eindeutig und erweist die Verstärkung des einzelnen Herzschlags als eine directe, im Herzen angreifende Wirkung des Gifts. Irgendwelche Gefässeinflüsse, die secundär eine Vergrösserung der Pulse nach sich ziehen könnten, sind hier ausgeschlossen, denn nur die Coronargefässe sind ja erhalten und eine Verengerung derselben müsste durch geringere Durchströmung des Herzens den entgegengesetzten Effect hervorrufen. Neben der Excursionshöhe der verzeichneten Herzcontractionen nimmt auch deren Anzahl in fast allen Versuchen zu, wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich ist, in der die Daten über die nach Langendorff angestellten Versuche zusammengestellt sind.

Nr. des Versuchs	Vor der Injection Herzcontractionen		$^1/_2$—1 Min. nach der Injection Herzcontractionen	
	Frequenz	Excursions-höhe	Frequenz	Excursionshöhe
1	8	2 mm	10	5 mm
2	5	4 „	5,5	8 „
3	12	3,5 „	12	10 „
4	10	5 „	12	11,5 „
5	13	3,5 „	16	9,5 „

Nach den angewandten Dosen trat an den überlebenden Herzen nach dem eben geschilderten mehrere Minuten andauerndem Stadium gesteigerter und völlig regelmässiger Thätigkeit ein zweites Stadium ein, in welchem die Contractionen zwar kräftig blieben, aber von längeren Stillständen unterbrochen waren, zwischen welchen sich Gruppen kräftiger rhythmischer Pulse einschoben. Endlich wurden je nach der Grösse der angewandten Extractdosis früher oder später die Pausen immer länger und die Pulsgruppen kürzer, bis das Herz definitiv stillstand. Diese Erscheinungen mögen in einer zweiten Curve (Curve 6) wiedergegeben werden und sei dabei auf die auffallende Aehnlichkeit hingewiesen, welche diese durch längere Still-

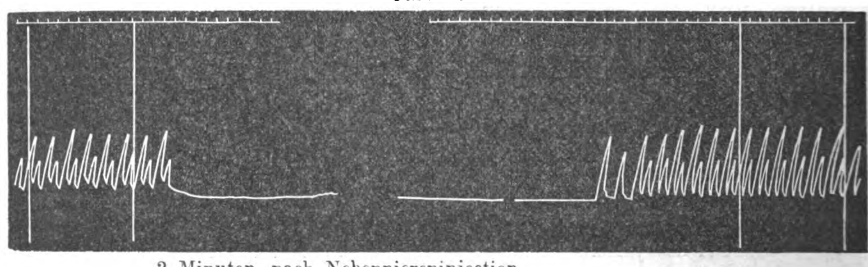
stände unterbrochenen Gruppen rhythmischer Pulse mit dem gruppenweisen Auftreten von Contractionen zeigen, die ich nach Nebenniereninjection am Froschherzen nach der Stannius'schen Ligatur beobachten konnte.

Curve 6a (von links nach rechts zu lesen).



normal Injection nach Nebenniereninjection

Curve 6b.



2 Minuten nach Nebenniereninjection.

Fassen wir die Ergebnisse der Versuche an isolirten Säugethierherzen zusammen, so liess sich einerseits am Herz-Lungen-Coronarkreislauf die im Herzen angreifende Vermehrung der Pulsfrequenz und eine Blutdrucksteigerung nachweisen, die nur vom Herzen selbst abhängig sein konnte; an dem überlebenden Katzenherzen nach Langendorff konnte überdies eine sehr bedeutende Verstärkung der Herzschläge demonstrirt werden. Dieses Resultat bestätigt den schon früher aus den Versuchen am tief chloralisirten Thiere gezogenen Schluss, dass das Nebennierenextract wie in der Gefässwand, so auch im Herzen auf motorische Apparate erregend wirkt.

XVIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

150. Ueber die Wirkungen des 7- und des 3-Methylxanthins.

Von

Manfredi Albanese.

Theoretisch lassen sich drei isomere Monomethylxanthine voraussehen, und alle drei sind bereits bekannt.

Das Heteroxanthin oder 7-Methylxanthin wurde zuerst von Salomon[1]) und später von Krüger und Salomon[2]) aus normalem menschlichen Harn erhalten. In neuerer Zeit haben es Bondzyński und Gottlieb[3]) als Umwandlungsproduct des Theobromins im Organismus erkannt, und E. Fischer und Ach[4]) ist seine synthetische Darstellung gelungen.

Das 3-Methylxanthin, das E. Fischer[5]) synthetisch dargestellt hat, wurde von mir im Hundeharn nach Verfütterung von Coffeïn nachgewiesen. Es unterscheidet sich von dem Heteroxanthin durch seine leicht-lösliche Natriumverbindung und die Schwerlöslichkeit seines Bariumsalzes[6]).

Das 7-Methylxanthin haben Krüger und Salomon[7]) im normalen Harn gefunden. Synthetisch ist es noch nicht erhalten worden.

---

1) Salomon, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. Bd. XVIII, S. 3406 und Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XI, S. 410; Bd. XVIII. S. 207.

2) Krüger und Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XXIV. S. 364 und Bd. XXVI, S. 350.

3) Bondzyński und Gottlieb, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVI. S. 45 und Bd. XXXVII. S. 385.

4) Fischer und Ach, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. Bd. XXXI. S. 1980.

5) E. Fischer, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. Bd. XXXII. S. 435. — Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. Bd. XXXII. S. 2280. 1899.

6) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXV. S. 449. 1895.

7) Krüger und Salomon, Zeitschr. für physiol. Chemie Bd. XXIV. S. 364 und Bd. XXVI. S. 350.

Jetzt, nachdem das rein·chemische und chemisch-physiologische Verhalten der Monomethylxanthine näher erkannt ist, musste sich das Interesse um so mehr den pharmakologischen Wirkungen dieser Verbindungen zuwenden. Es fragte sich, ob und wie sich die Wirkungen der Monomethylxanthine von einander unterscheiden und wie sie sich zu denen anderer methylirter Xanthine, insbesondere des Coffeïns und Theobromins, sowie auch zu denen des Xanthins verhalten.

Die physiologische Wirkung des Heteroxanthins ist bis jetzt nur ganz im allgemeinen durch die Versuche von Krüger und Salomon[1]) bekannt. Diese Autoren haben die Wirkung bloss an einer Froschart und zwar der R. esculenta geprüft, die, wie durch die Untersuchungen von Schmiedeberg bekannt ist, sich gegen die methylirten Xanthine wesentlich anders verhält als die Rana temporaria.

Das 3-Methylxanthin wurde pharmakologisch von mir eingehend untersucht, und die Resultate meiner Versuche sind schon vor 2 Jahren in einer italienischen Zeitschrift veröffentlicht[2]).

Leider standen mir für die vorliegenden Untersuchungen nur 2 Monomethylxanthine zur Verfügung: das Heteroxanthin, welches von der Firma Boehringer und Söhne in Waldhof nach dem Verfahren von E. Fischer dargestellt war, und das 3-Methylxanthin, das theils ebenfalls von der genannten Firma stammte, theils von mir aus Hundeharn nach Verfütterung von Coffeïn dargestellt war.

Für die Versuche verwendete ich die beiden Substanzen in Form von Lösungen, die mit Hilfe von Natriumcarbonat hergestellt waren. Das 3-Methylxanthin ist in dieser Form bedeutend leichter löslich als das Heteroxanthin. Diese Schwerlöslichkeit erschwert das Experimentiren und die Beurtheilung der Resultate ungemein. Die leicht löslichen Doppelverbindungen mit den Natriumsalzen aromatischer Säuren habe ich absichtlich vermieden, um die Wirkungen ganz rein zu erhalten.

Wirkung an Fröschen.

Die Wirkung der beiden Monomethylxanthine besteht hauptsächlich in einer Starre der Körpermusculatur. Diese Wirkung beginnt, wie nach Coffeïn, an der Injectionsstelle und schreitet mit der Verbreitung des Giftes im Organismus fort. Die Frösche

---

1) Krüger und Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XXI. S. 169.

2) Rivista Sicula di Medicina e Chirurgia (Appendice all' Arch. di Farmacologia e Terapia) Vol. IV. fasc. 6. 1897.



bleiben starr auch nach der vollständigen Zerstörung des Rückenmarkes. Die beiden Arten, R. temporaria und R. esculenta, verhalten sich gegen die erstarrende Wirkung nicht wesentlich verschieden. Bringt man Muskeln direct in eine Lösung der Monomethylxanthine von 0,05 Proc. (1:2000), so werden sie sofort todtenstarr. An Fröschen, die mit Gaben von 0,008—0,010 g 3-Methylxanthin vergiftet waren, liess sich in myographischen Versuchen am Gastrocnemius eine Steigerung der Leistungsfähigkeit der Muskeln, wie nach Coffeïn, nachweisen. Nach Heteroxanthin dagegen konnte eine solche Wirkung nicht beobachtet werden. Nach Gaben von 0,005—0,008 g bleiben die Zuckungscurven unverändert, nach 0,010—0,015 g werden sie niedriger bis zum vollständigen Absterben des Muskels. Es verhält sich also das Heteroxanthin in dieser Beziehung wie nach Baldi[1]) und Paschkis[2]) das Xanthin.

Das Nervensystem wird auch ziemlich früh angegriffen. Bei beiden Substanzen handelt es sich hauptsächlich um eine allgemeine Lähmung, welcher ein schwacher Tetanus vorausgehen kann, der aber lange nicht die Heftigkeit und Dauer hat, wie der nach Coffeïn. Doch kann die tetanische Wirkung auch ausbleiben. Nach Heteroxanthin ist dies weit häufiger der Fall, als nach 3-Methylxanthin. Die R. temporaria zeigt unter der Wirkung der beiden Monomethylxanthine nur Lähmungserscheinungen.

Die beiden Substanzen unterscheiden sich nicht unerheblich in Bezug auf ihre Wirksamkeit von einander.

Das Heteroxanthin ruft in einer Gabe von 0,01 g zuerst die sich allmählich von der Applicationsstelle aus verbreitende Steifigkeit der Muskeln hervor. Nach und nach werden die Reflexe und die respiratorischen Bewegungen schwächer, bis sie ungefähr eine Stunde nach der Injection vollständig aufhören. Das Thier ist dann gänzlich gelähmt und zeigt kein Lebenszeichen mehr; nur das Herz schlägt noch ziemlich kräftig. Doch wird der Frosch nach einigen Stunden vollkommen starr und todt gefunden. Die gleiche Gabe von 0,01 g 3-Methylxanthin verursacht dagegen nur eine leichte und vorübergehende Muskelsteifigkeit. Die Reflexerregbarkeit und alle anderen Funktionen des Centralnervensystems bleiben unverändert. Nach höchstens einer Stunde ist die Muskelsteifigkeit schon geschwunden und das Thier sieht wieder vollständig normal aus. Um die oben beschriebenen Vergiftungserscheinungen hervorzubringen,

---

1) Baldi, Terapia Moderna 1891, Nr. 12.

2) Paschkis und Pal, Med. Jahrbücher. 1886, Nr. 7.

sind mindestens 0,015 g nöthig. Doch entsprechen erst 0,02 g 3-Methylxanthin einer Gabe von 0,01 g Heteroxanthin.

In Bezug auf die Art ihrer Wirkungen und ihrer Wirksamkeit stehen daher die Monomethylxanthine dem Xanthin näher als den höher methylirten Xanthinen, dem Coffeïn und Theobromin. Das Xanthin scheint nur Muskelwirkungen hervorzubringen. Coffeïn und Theobromin bedingen neben diesen ausgesprochenen Tetanus. Dieser tritt auch unter den Wirkungen der Monomethylxanthine auf, doch ist er nur schwach ausgesprochen. Was die Wirksamkeit betrifft, so sind vom Coffeïn 0,004 g (Baldi), vom Theobromin 0,005 g (Lazzaro)[1]) genügend, um einen Frosch zu tödten, während vom Xanthin 0,020 g (Baldi l. c.) erforderlich sind, um den Tod herbeizuführen. Dabei ist allerdings die schwere Resorbirbarkeit des Xanthins zu berücksichtigen.[2])

Wirkung auf das Herz. Das Herz ist, wie oben angegeben, das ultimum moriens. Wenn bei beiden Froscharten nach der Injection der Monomethylxanthine die Reflexe vollständig aufgehört haben, und das Thier wie todt daliegt, so schlägt das Herz noch kräftig weiter. Nur wenn die Gabe sehr hoch ist, tritt eine Vermehrung oder Verminderung der Pulsfrequenz, eine Verstärkung der Systole und andere Unregelmässigkeiten der Herzbewegung ein. Am Williams'schen Apparat konnte eine Vermehrung der Pulsfrequenz, wie nach Coffeïn, nicht beobachtet werden. Man kann im Allgemeinen annehmen, dass das Herz unter dem Einfluss der Monomethylxanthine sich in derselben, nur weniger ausgesprochenen Weise verhält, wie nach Theobromin (Lazzaro).

Wirkung an Säugethieren.

Die wichtigsten Erscheinungen der 3-Methylxanthinwirkung sind bei Kaninchen und Hunden die clonischen und tonischen Krämpfe, die beim Hund nach Dosen von 0,2 g pro kg, beim Kaninchen nach solchen von 0,35 g pro kg bei Einspritzung in die Vene eintreten. Die Athmung hört während der Krämpfe auf, das Herz schlägt noch kräftig und regelmässig weiter. Die obengenannten Dosen sind aber noch nicht hinreichend, um den Tod herbeizuführen. Nach dem Aufhören der Krämpfe wird das Thier bald wieder munter und

---

1) Lazzaro, Annali di Farmacologia e Terap. 1890.

2) Ueber die vergleichende Wirkung von Coffeïn, Theobromin und Xanthin cfr. auch: Filehne, Du Bois-Reymond's Arch. 1886; v. Schroeder, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVI; Brunton und Cash, Journal of Physiol. Vol. IX. Nr. 2—3.



einige Stunden nach der Injection sieht es vollständig wie ein normales aus. Die kleinste tödtliche Dose schwankt bei Einspritzung in die Vene für den Hund zwischen 0,3 g und 0,4 g pro kg und beträgt für das Kaninchen bis 0,5 g pro kg.

Nach Heteroxanthin fehlen die Krämpfe vollständig, die Reflexe werden niemals erhöht und die Vergiftung verläuft nur unter Lähmungserscheinungen. Die Reflexe und die willkürlichen Bewegungen werden immer schwächer und träger, das Thier liegt auf dem Bauch somnolent und bewegungslos, bis der Tod unter Aufhören der Respiration und unter agonischen und asphyktischen Krampfbewegungen eintritt. Die kleinste tödtliche Dose ist ungefähr die gleiche, wie bei dem 3-Methylxanthin, oder unbedeutend grösser.

Es sind also die Monomethylxanthine weniger wirksam als das Coffeïn, welches an Kaninchen und Katzen schon nach 0,08 – 0,10 g pro kg Körpergewicht den Tod herbeiführt.

Wirkung auf den Kreislauf: Die beiden Monomethylxanthine verhalten sich gegen den Kreislauf ziemlich gleich und nähern sich in ihrer Wirkung mehr dem Theobromin als dem Coffeïn.

Die Pulsfrequenz ist nach 3-Methylxanthin etwas mehr erhöht als nach Heteroxanthin. Sie bleibt auch nach grösseren Gaben über der Norm, wie es Lazzaro nach Theobromin beobachtet hat. Ebenso ist die Steigerung des Blutdruckes unter der Einwirkung des ersteren ausgesprochener als unter der des letzteren. Niemals habe ich Unregelmässigkeiten der Herzschläge beobachtet, wie sie nach Coffeïn auftreten und von Aubert als Delirium cordis beschrieben sind.

Im Allgemeinen kann man annehmen, dass nach mittleren Dosen der beiden Monomethylxanthine die Pulzfrequenz und der Blutdruck zunehmen, nach grösseren die Pulsfrequenz über der Norm bleibt und der Blutdruck nicht sehr stark herabgesetzt wird.

Die Athmung wird von den Monomethylxanthinen bei mittleren Gaben kaum direct beeinflusst.

Diuretische Wirkung: Wie fast alle methylirten Xanthine üben auch die Monomethylxanthine eine bedeutende Wirkung auf die Diurese aus. Die Art der Wirkung ist dieselbe wie nach Coffeïn und Theobromin. Sie rufen wie die beiden letzteren beim Hunde keine Vermehrung der Diurese hervor. Beim Kaninchen dagegen ist die Steigerung der Harnabsonderung eine sehr bedeutende. Dabei wirkt das 3-Methylxanthin viel stärker diuretisch als das Heteroxanthin.

Mittlere Gaben von Heteroxanthin, 0,15—0,25 g, die in die Jugularis eingespritzt werden, bewirken sofort eine Vermehrung der

Harnabsonderung um das 15—20fache der normalen. Nachdem die Diurese dieses Maximum erreicht hat, fängt sie wieder an abzunehmen, bleibt aber eine zeitlang noch über der Norm. Wenn man jetzt neue Mengen von Heteroxanthin einspritzt, so nimmt die Absonderung wieder zu, wie bei der ersten Einspritzung.

Etwas anders verhält sich das 3-Methylxanthin. Nach Gaben von 0,15—0,2 g, intravenös injicirt, wird bei einem mittelgrossen Kaninchen die Menge des Harnes um das 90—100fache vergrössert. Nach einer solchen Vermehrung nimmt aber die Harnmenge unglaublich schnell wieder ab und sinkt bald unter die Norm. Wenn die eingespritzte Gabe nicht zu klein ist, d. h. nicht weniger als 0,2 g beträgt, so hört sogar die Diurese vollständig auf. Dieses Aufhören der Harnabsonderung ist nicht, wie bei der vollständigen Unterdrückung der Diurese nach Cantharidin, durch eine zu starke Reizung der Nierenepithelien bedingt, sondern hängt zum Theil von dem Auskrystallisiren des ausgeschiedenen 3-Methylxanthins in den Harnkanälen, zum Theil von der Verarmung des Organismus an Wasser infolge der übermässigen Diurese ab.

Die mikroskopische Untersuchung solcher Nieren zeigt, dass die Harnkanälchen von 3-Methylxanthinkryställchen vollständig erfüllt und geradezu verstopft sind. Auch der Harn enthält reichliche Mengen der Krystalle. Lässt man, nachdem die Diurese nach Application von 3-Methylxanthin aufgehört hat, eine genügende Menge physiologischer Kochsalzlösung in die Vene einfliessen, so wird das fehlende Wasser ersetzt, der abgesonderte Harn schwemmt die Kryställchen aus den Harnkanälchen fort und die Diurese kommt wieder in Gang.[1])

Nach der Injection von Heteroxanthin sind die Nieren frei von Kryställchen und im Harn treten sie nur in geringer Menge auf, was sehr merkwürdig ist, da das Heteroxanthin schwerer löslich ist als das 3-Methylxanthin. Das Heteroxanthin wird anscheinend langsamer, also in verdünnterer Form ausgeschieden, als das 3-Methylxanthin.

Beide Monomethylxanthine erscheinen also im Harn wieder, aber nur theilweise. Der ausgeschiedene Antheil beträgt nur etwa $^1/_{10}$ der injicirten Menge.

---

1) Cfr. Albanese, „Azione della monometilxantina sul rene". Arch. di Farmacologia e Terap. Vol. VII. fasc. 9., 1899.



XIX.

Aus der medicinischen Universitätsklinik in Kiel.

Ueber die Umwandlung des subcutan injicirten Hämoglobin bei Vögeln.

Von

Dr. Richard Laspeyres, Assistenzarzt.

Im XLI. Bande dieses Archivs berichtete Schurig über Versuche mit subcutanen Hämoglobininjectionen, die er an Kaninchen ausgeführt hatte und bei denen er zu verfolgen bestrebt war, auf welchem Wege und in welcher Form der dem Körper subcutan einverleibte Blutfarbstoff sich im Körper vertheilt und zur Ausscheidung gelangt.

Einerseits um über einige noch etwas zweifelhafte Punkte vielleicht nähere Aufklärung zu erhalten, anderseits um zu sehen, ob Vögel sich derartigen Hämoglobininjectionen gegenüber ganz in derselben Weise verhalten wie Kaninchen und andere Säugethiere, unternahm ich es auf Veranlassung von Herrn Prof. Quincke, bei Tauben und Enten die Versuche Schurig's zu wiederholen.

Ueber die Ergebnisse meiner Untersuchungen will ich im folgenden kurz berichten.

Die Versuchsanordnung war ganz dieselbe wie bei Schurig. Ich stellte mir aus Pferdeblut nach Hoppe-Seyler's Angabe reines Hämoglobin dar. Zu den Injectionen benutzte ich Lösungen von Hämoglobin in physiologischer Kochsalzlösung. Den Gehalt derselben an Hämoglobin bestimmte ich mit dem Gowers'schen Hämoglobinometer, einer für den vorliegenden Zweck hinreichend genauen Methode.

Die bei Tauben injicirte Menge schwankt zwischen 0,13 und 2,5 g (auf das Kilogramm Körpergewicht berechnet) in einmaliger Dosis. Bei den Enten betrug dieselbe 0,9 bezw. 1,5 g.

Einige Thiere, denen ich mehrfache Dosen an einer Reihe von Tagen hintereinander injicirte, erhielten im ganzen auf diese Weise

sehr grosse Hämoglobinmengen in verhältnissmässig kurzer Zeit einverleibt. So injicirte ich Taube 3 in 3 Tagen 7,5 g Hämoglobin[1]). Eine andere Taube (2) erhielt 11 Tage hindurch täglich 1,55, im ganzen 17,05 g Hämoglobin, Taube 1 in 9 Tagen 13,05 g.

Die meisten Thiere vertrugen die Injectionen ganz ausgezeichnet. Nur selten äusserten sie bei denselben Schmerzen, gleich nachher waren sie aber stets ganz munter und frassen gut. Auch in der Folgezeit blieben die Thiere ganz gesund und liessen bei der nachfolgenden Section keine schädlichen Folgen der Hämoglobininjectionen erkennen.

Nur 2 Thiere machten eine Ausnahme.

Taube 8, welcher 0,3 g Hämoglobin injicirt worden war, war am 2. und 3. Tage nach der Injection anscheinend schwer krank. Sie sass mit gesträubten Federn im Käfig und frass nicht. Die Obduction des am 3. Tage getödteten Thieres ergab keine gröberen Veränderungen, welche diese Krankheitserscheinungen erklären konnten; nur war die Taube äusserst mager. Ihr Gewicht betrug nur 190 g, während die meisten Thiere ein Durchschnittsgewicht von 300 g hatten.

Taube 3 starb am Tage nach der letzten von 3 Injectionen, in deren Verlauf dem Thiere im ganzen 7,5 g Hämoglobin zugeführt worden waren.

Während man bei Taube 8 die geringe Hämoglobinmenge für den Tod wohl kaum verantwortlich machen kann, ist diese Möglichkeit für Taube 3 nicht auszuschliessen, wenn auch andere Thiere viel erheblichere Mengen anstandslos vertrugen.

Aus dieser Thatsache darf man schliessen, dass Vögel die Injectionen von Hämoglobin besser vertragen und auch grössere Mengen desselben rascher umzusetzen im stande sind als Kaninchen, bei denen Schurig schon nach mehr als fünftägigen Injectionen von 1 g Hämoglobinurie und Störung des Allgemeinbefindens sich einstellen sah.

Den Uebertritt von Hämoglobin in den Urin habe ich auch bei der Injection grosser Hämoglobinmengen nie beobachtet, wenigstens zeigten die Entleerungen der Vögel nie auch nur die geringste Roth- oder Braunfärbung.

Wie die Zusammenstellung in der Tabelle zeigt, wurden die Thiere verschieden lange Zeit nach den Injectionen getödtet. Bei den meisten wurden die Injectionsstelle, Leber, Milz und Niere, bei einigen auch das Knochenmark des Femur genauer untersucht.

Die Untersuchung bezog sich zunächst auf frische unbehandelte Gefrierschnitte, an denen dann auch die Eisenprobe angestellt wurde.

1) Sämmtliche Gewichtsmengen sind auf das Kilogramm Körpergewicht berechnet.



Sodann wurden Stücke der betreffenden Organe in Formalin gehärtet, und die Schnitte später sowohl ungefärbt als auch nach ihrer Behandlung mit Schwefelammonium bezw. Ferrocyankalium und Salzsäure und nachfolgender Färbung durch Karmin mikroskopisch untersucht.

Wie die Eisenvertheilung in den einzelnen Fällen sich darbot, ist aus der Tabelle S. 320 ersichtlich, so dass von einer näheren Mittheilung der Versuchsprotokolle Abstand genommen werden kann, zumal da die Resultate im grossen und ganzen übereinstimmend waren.

A. Haut und Unterhautzellgewebe in der Umgebung der Injectionsstellen.

Die Resorption des injicirten Hämoglobins scheint bei den Vögeln sehr rasch vor sich zu gehen. Denn schon 24 Stunden nach der Injection ist die Haut in der Umgebung des Stichkanales vielleicht etwas dicker als sonst, leicht ödematös-gallertig und braunroth gefärbt, während in dem Unterhautzellgewebe makroskopisch nur noch geringe Reste der Injectionsmasse zu sehen sind.

Zweimal 24 Stunden nach der Injection auch grösserer Hämoglobinmengen ist makroskopisch von dem Blutfarbstoff so gut wie gar nichts mehr zu finden, abgesehen vielleicht von ganz leichter bräunlicher Verfärbung in der Umgebung des Stichkanals. Mikroskopisch waren aber in diesen Fällen zwischen den Maschen des sehr lockeren Bindegewebes überall kleine Mengen des braunrothen Hämoglobins noch zu sehen, während einige Tage später auch diese ganz fehlten.

Ausser diesen in den Maschen des Zellgewebes liegenden Resten sah man auch stellenweise die Bindegewebsfasern leicht bräunlich gefärbt. Es scheint also das Hämoglobin auch in das umgebende Gewebe zu diffundiren.

Um diese Reste des Hämoglobins hatte gewöhnlich eine recht erhebliche Ansammlung von Leukocyten stattgefunden. Diese Zellenanhäufungen fanden sich in geringerem Maasse auch in den zwischen die Brustmuskelbündel sich hineinziehenden Bindegewebszügen, wohin anscheinend auch ein Theil des injicirten Hämoglobins gelangt.

Was nun das Auftreten der Eisenreaction angeht, so war 24 Stunden nach der Injection noch keine Spur von einer solchen zu erkennen. 48 Stunden nach der Injection war dieselbe fast immer vorhanden.



Nur bei den Tauben 8—13, wo sehr wenig Hämoglobin in stark verdünnter Lösung eingeführt wurde, fehlt eine nennenswerthe Eisenreaction in der Umgebung der Injectionsstelle.

Die Intensität und die Art der Verbreitung des Eisenniederschlages war nicht immer ganz dieselbe.

Zunächst fanden sich zwischen und um die Reste des injicirten Hämoglobins grössere oder kleinere Herde von feineren und gröberen Eisenniederschlägen. In geringem Maasse waren diese auch zwischen den Bündeln des Brustmuskels zu sehen. Zum grössten Theil lagen dieselben in Leukocyten, die sich, wie schon oben gesagt, sehr reichlich an diesen Stellen fanden, zum anderen Theil schienen aber auch die fixen Bindegewebszellen Träger der Reaction zu sein.

Am constantesten und hier auch noch sehr lange nach der Injection fand sich das Eisen in der Haut selbst. Sowohl dicht unter der sehr zarten und dünnen Epithelschicht, als auch in den tieferen Schichten der Haut sah man neben feinen Zügen grössere und kleinere Herde von grünschwarzen, beziehungsweise blauen Niederschlägen.

Diese fanden sich hauptsächlich in Leukocyten zwischen den Bindegewebsbündeln, doch schienen auch die fixen Bindegewebszellen einen Theil des Eisens zu enthalten. Ob auch freie Eisenkörnchen in den Bindegewebsspalten lagen, konnte ich nicht sicher entscheiden.

Aus dem Umstande, dass zu einer Zeit, wo von dem injicirten Hämoglobin doch nur noch Spuren zu finden sind, eine Eisenreaction noch nicht stattfindet, muss man schliessen, dass der grösste Theil des Hämoglobins unverändert resorbirt wird. Nur ein kleiner Theil wird von den Bindegewebszellen der Haut und des subcutanen Gewebes aufgenommen und weiter verarbeitet, ein anderer von den Leukocyten. Der bei dieser Umsetzung entstehende Eisenrest wird anscheinend recht lange an Ort und Stelle zurückgehalten; bei Taube 15 z. B. fand sich nach 23 Tagen noch reichlich Eisen daselbst.

B. Leber.

Der grösste Theil des unverändert in die Circulation aufgenommenen Hämoglobins scheint in der Leber umgesetzt zu werden. Denn am frühesten und intensivsten zeigt sich hier das Eisen in mikrochemisch nachweisbarer Form.

Der Befund bei meinen Versuchen war gewöhnlich folgender:

Die Eisenreaction war fast immer eine sehr intensive, auch in den Fällen wo nur geringe Hämoglobinmengen injicirt worden waren.

Bemerkenswerth ist, dass im Gegentheil Schurig bei seinen Kaninchen in der Leber gewöhnlich die geringsten Eisenmengen fand.

Die Vertheilung des Eisens war in allen Theilen der Leber eine gleichmässige. Fast regelmässig war die Anordnung des Niederschlages in den einzelnen Schnitten eine eigenthümlich netzförmige. Diese Netzform kommt dadurch zustande, dass Partien mit reichlichen und gröberen Eisenniederschlägen solche mit spärlicheren und feineren Eisenkörnchen umgeben. Ich habe eine anatomische Grundlage für diese eigenartige, etwas an Läppchenzeichnung erinnernde Vertheilung des Eisenniederschlages nicht finden können.

Naunyn und Minkowski[1]) sahen bei ihren Enten und Gänsen, bei denen sie durch Arsenwasserstoffinhalationen eine Zerstörung von rothen Blutkörperchen und damit Uebergang von freiem Blutfarbstoff in die Circulation bewirkten, das Eisen fast ausschliesslich in den den Gallengängen zugewandten Theilen der Leberzellen. Dadurch kommt natürlich eine sehr zierliche, eine förmliche Contourirung der Gallengänge darstellende, netzförmige Zeichnung zustande. Eine solche regelmässige Anordnung der Eisenniederschläge habe ich nie gesehen, vielmehr war in meinen Schnitten die Vertheilung eine entschieden regellosere.

Wie ein Blick auf die Tabelle ergiebt, war die Eisenreaction in den Leberzellen stets vorhanden. Hier fand sich das Eisen in sehr fein vertheilter Form, mehr oder weniger dicht die Zellen anfüllend.

Nur in einem Theil meiner Versuchsthiere fand ich auch in den Capillaren Eisenreaction. Dieselbe scheint zum grössten Theil an Leukocyten gebunden zu sein, theilweise aber auch in den Capillarwänden sich zu finden. Die Leukocyten enthalten das Eisen in viel gröberen und reichlicheren Körnern, als die Leberzellen, ja oft sieht man förmliche Klumpen in denselben. Ob ausser dem in Leukocyten enthaltenen Eisen solches auch frei in den Capillaren vorkommt, konnte ich nicht sicher entscheiden.

Nur einmal, und zwar bei Taube 8, die, wie oben gesagt, sicher krank war, fand ich ausschliesslich in den Capillaren diese gröberen Eisenniederschläge, während die Leberzellen ganz frei waren.

Hier besteht also auch ein Unterschied mit den von Schurig gemachten Beobachtungen, welcher in der Mehrzahl seiner Fälle Reaction in den Capillaren fand, während in den Leberzellen meistens kein Eisenniederschlag zu sehen war.

---

1) Naunyn und Minkowski, Ueber den Ikterus durch Polycholie. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 1886.



Gerade bei der Leber konnte auch ich wieder die Ueberlegenheit der Schwefelammoniumreaction bestätigen. Der eben mitgetheilte Befund in der Leber bezieht sich ausschliesslich auf diese Reaction. Zur Controle und oft auch zur Feststellung von Einzelheiten, bei denen eine Kernfärbung erwünscht ist, ist die Ferrocyankaliumsalzsäure-Behandlung recht brauchbar. Zuweilen kann sie aber auch zu grossen Irrthümern Veranlassung geben. Sehr oft sah ich nämlich bei den auf letztere Weise hergestellten Präparaten in den Leberzellen keine Spur von blauen Körnchen, während dieselben bei $(NH_4)_2S$-reaction dicht gefüllt mit feinsten grünschwarzen Eisenniederschlägen waren. Umgekehrt fand sich stets Blaufärbung zwischen den Leberzellen auch da, wo die $(NH_4)_2S$-reaction die Capillaren ganz frei von Eisen ergeben hatte.

Im Gegensatz zu Naunyn und Minkowski fand ich auch in den Fällen, wo die Eisenreaction in der Leber sehr intensiv war, in den unbehandelten Schnitten niemals Pigmentkörnchen, ebensowenig wie in den übrigen Organen. Zuweilen zeigten die Schnitte vielleicht eine ganz leichte Gelbfärbung, im übrigen unterschieden sie sich nicht von normalen Lebern, bei denen ich Eisenreaction nicht gesehen habe.

Was nun die Herkunft des Eisens in der Leber angeht, so möchte ich annehmen, dass das in den Leberzellen fein vertheilte Eisen alles hier bei der Umsetzung des Hämoglobins entstanden ist, während es den Eindruck macht, als ob das in den Capillaren in gröberen Klumpen sich findende, zum Theil wenigstens von aussen, und zwar der Milz zugeführt sei, in der sich ganz dieselben grossen mit Eisenkörnern beladenen Leukocyten finden.

Andrerseits kann aber auch dieses Eisen in der Leber, und dann wohl innerhalb der Capillaren entstanden, beziehungsweise mikrochemisch nachweisbar geworden sein. Wenigstens ist diese Möglichkeit nach den Versuchen von Naunyn und Minkowski (l. c.) nicht von der Hand zu weisen. Diese fanden nämlich ihre blutkörperchen- und blutfarbstoffhaltigen Zellen, in welchen sich wenige Stunden nach ihrem Auftreten auch Eisenreaction gebende Körnchen finden, auch dann in den Lebercapillaren, wenn sie ihren Versuchsthieren vor der Vergiftung mit Arsenwasserstoff die Milz exstirpirt hatten. Desshalb nehmen sie an, dass dieses Eisen auch in der Leber selbst entstanden ist.

C. Milz.

Die Milz meiner Versuchsthiere, welche meistens ungefähr gleich schwer und gut genährt waren, zeigte auffallende Unterschiede in

ihrer Grösse; sie schwankte zwischen der einer grossen Bohne und einer Erbse. Es scheint dieser Unterschied ein rein individueller und zufälliger zu sein, da sich die betreffenden Thiere im übrigen durch nichts von einander unterschieden.

Auch die Hämoglobininjection kann man kaum für diesen Unterschied verantwortlich machen, da dieser sich auch bei Thieren fand, welche sich in Bezug auf die Reichlichkeit der Eisenniederschläge in der Milz und den übrigen Organen bei gleicher Menge des injicirten Hämoglobins ganz gleich verhielten. Uebrigens unterliegt auch bei normalen Tauben die Milz anscheinend denselben Schwankungen in ihrer Grösse.

In allen Fällen fand ich in der Milz sehr reichliche Eisenreaction, und zwar schon zweimal 24 Stunden nach der Injection, auch dann, wenn nur wenig Hämaglobin eingespritzt war.

Stets frei von Eisen waren die Follikel.

In der Pulpa fand sich das Eisen immer in derselben charakteristischen Weise als kleinere oder grössere Herde feinster bis ziemlich grober Körnchen und Klumpen um die kleineren Arterien herum. Dabei liess sich sehr deutlich erkennen, dass die Mehrzahl der Eisenkörnchen in den Rundzellen der Milz lag, während spärlichere Körnchen auch in den Gefässwänden sich fanden. Anscheinend lagen dieselben hier in den Bindegewebslücken, ob daneben auch in den Bindegewebszellen selbst, liess sich nicht sicher entscheiden.

In den Gefässen sah ich vereinzelt auch zwischen den Blutkörperchen gelegentlich Zellen mit Eisenreaction gebenden Körnchen. Zuweilen umgaben die Herde von schwarzen Körnchen wie mit einem schmalen Ringe die Follikel, während die übrige Pulpa fast frei von Eisen war. Uebrigens fand ich gelegentlich auch bei nicht injicirten Vögeln reichlich Eisen in der Milz in derselben Vertheilung wie bei meinen Versuchsthieren, während meistens die Milz ganz frei von Eisen war.

Zu entscheiden, ob dieses nachweisbare Eisen an Ort und Stelle gebildet, oder in den Zellen schon als solches dem blutbildenden Organ zugeführt ist, vermag ich nach meinen Präparaten nicht.

Jedenfalls scheint aber in der Milz das überflüssige, zur Zeit im Körper nicht verwerthbare Eisen für längere Zeit aufgespeichert zu werden.

D. Knochenmark.

In keinem der daraufhin untersuchten Fälle fand ich im Knochenmark meiner Versuchsthiere, welches ich dem Femur entnahm,



eine merkliche Eisenreaction. Die mit $(NH_4)_2S$ behandelten Schnitte zeigten zwar makroskopisch eine leichte grüngelbliche Verfärbung gegenüber den nicht behandelten, dieselbe entsprach aber nur der stets vorhandenen Färbung durch die Eigenfarbe des Schwefelammonium. Mikroskopisch war von einer diffusen Grünfärbung oder gar Körnchen nichts zu sehen.

Behandlung der Schnitte mit Ferrocyancalium und Salzsäure hatte dasselbe negative Resultat. Dieser Befund ist sehr auffallend den von Quincke und Schurig bei ihren Versuchsthieren gemachten Beobachtungen gegenüber.

Bei der Regelmässigkeit, mit der dieser Befund erhoben wurde, wäre man vielleicht anzunehmen berechtigt, dass die Funktion des Knochenmarkes bei Vögeln nicht völlig mit der bei Säugethieren übereinstimmt.

Zur Erklärung könnte man die Thatsache heranziehen, dass ein grosser Theil der Knochenhöhlen bei Vögeln mit Luftzellen zur Erhöhung der Flugfähigkeit versehen ist, und dass infolgedessen das Mark als blutbildendes Organ dem der Säugethiere gegenüber in den Hintergrund getreten ist.

Denn man muss doch annehmen, dass der Strom des Eisens im wesentlichen nach Orten gerichtet sein wird, wo normaler Weise dasselbe zum Aufban der rothen Blutkörperchen gebraucht wird.

E. Niere.

Bei allen Thieren, welche nur sehr kleine Dosen Hämoglobin erhalten hatten (8—13), fand ich in den Nieren keine Spur von Eisen.

Auch Taube 4, der ich nur 1,0 Blutfarbstoff eingespritzt hatte, zeigte nur eine ganz leichte Eisenreaction in den Nieren. In diesem Falle könnte die frühzeitige Tötung, 24 Stunden nach der Injection, die Ursache für die noch geringe Eisenablagerung in den Nieren sein.

Alle übrigen Tauben und Enten, welche nicht zu lange Zeit nach den Injectionen getötet wurden, boten wie Schurig's Thiere in den Nierenpräparaten dasselbe typische Bild dar:

Makroskopisch diffuse Grünfärbung mehr oder weniger deutlich ausgesprochen, mikroskopisch in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen Eisenniederschläge in Form feiner grünschwarzer, beziehungsweise blauer Körnchen, ein sehr zierliches Bild liefernd. Eine Vorliebe der Eisenniederschläge für bestimmte Stellen der Epithelzellen konnte ich nicht entdecken. Das Lumen der Harnkanälchen, sowie die Zellen der geraden Kanälchen und die Glomeruli waren stets frei von Eisen.

Ebenso wie ich vor Ablauf von zweimal 24 Stunden eine deutliche Eisenreaction nicht fand, fehlte dieselbe bei Taube 14 und 15, welche 23 Tage nach der Injection getötet wurden, obwohl hier die übrigen Organe sehr reichlich Eisen enthielten.

Diese Befunde würden also wohl so zu deuten sein, dass zur nachweisbaren Ausscheidung durch die Nieren (denn um eine solche kann es sich nur handeln) nur die verhältnissmässig geringen Mengen von Eisen gelangen, welche bei der Umsetzung des Hämoglobins und der Aufspeicherung desselben in der Leber und Milz nicht zuzurückgehalten werden.

Sobald alles injicirte Hämoglobin resorbirt ist, hört eine nachweisbare Ausscheidung von Eisen durch die Nieren auf, da, wie schon oben gesagt, Leber und Milz anscheinend das Eisen lange und in grosser Menge zurückzuhalten vermögen.

Allmählich wird ja dieses wohl auch ausgeschieden werden, aber vielleicht nur in so geringen Mengen, dass es in den Nieren nicht nachweisbar wird.

Ich erwähnte schon oben, dass ich niemals, wie Naunyn und Minkowski nach Arsenwasserstoffvergiftung (l. c.), rostfarbenes Pigment in den Leberzellen oder -Capillaren fand. Bei der Arsenwasserstoffvergiftung werden eben die am meisten geschädigten (aber noch nicht ganz entfärbten) Blutkörperchen von den Leukocyten aufgenommen und zu gelbkörnigem Pigment umgewandelt, während bei mir das im Plasma gelöste Hämoglobin vielleicht gar nicht unverändert in die Leukocyten gelangte.

Naunyn und Minkowski haben aber bei ihren Versuchen noch eine andere, und zwar sehr auffallende Beobachtung gemacht, nämlich die Bildung von Gallenfarbstoff in den blutkörperchenhaltigen Zellen.

Ich habe sowohl bei den frischen Präparaten als auch bei Schnitten, die in Formalin oder in Sublimat (ich beobachtete genau die Vorschriften, welche die genannten Autoren gaben [l. c. S. 22 und 23]) gehärtet waren, genau darauf geachtet, nie aber auch nur eine Spur von Gallenfarbstoff gefunden, weder in den Leberzellen, noch in den Leukocyten der Capillaren.

Der Grund für diesen Unterschied kann ebenfalls darin liegen, dass das Hämoglobin bei mir vollkommen gelöst war, oder darin, dass es fremdes Hämoglobin — vom Pferde — war.

Auch bei den Versuchen von Naunyn und Minkowski dürfte übrigens der Gallenfarbstoffbefund in den farblosen Zellen der Lebercapillaren wohl mehr der beschränkten Bilirubinbildung in Blutextravasaten an die Seite zu stellen, als mit der normalen Gallenfarbstoffbildung in der Leber in Beziehung zu bringen sein.

Kiel, October 1899.



TABELLE.

Nummer	Wie oft Hämoglobin injicirt?	Wieviel jedesmal injicirt?	Wieviel Hämoglobin im ganzen pro Kgr. Körpergewicht?	Wieviel Tage nach der letzten Injection getödtet?	Umgebung der Injectionsstelle		Leber		Milz		Knochenmark des Femur	Epithelzellen der gewundenen Harnkanälchen	Bemerkungen
					Cutis	Unterhautzellgewebe	Zellen	Capillaren	Pulpa	Follikel			
Taube 1	9 mal	0,45	13,05	2			†	—	+	—		+	
″ 2	11 ″	0,45	17,05										Entflogen, aber anscheinend ganz gesund geblieben.
″ 3	3 ″	1 mal 0,45 2 mal 0,9	7,5	1	+	+	+	†	†	—			Gestorben.
″ 4	1 ″	0,3	1,0	1	—	—	+	†				†	
″ 5	1 ″	0,375	1,25	2	+	—	+	—	+	—			
″ 6	1 ″	0,5	2,0	2	†	†	+	—	+	—		+	
″ 7	1 ″	0,5	2,0	5	†	†	+	†				+	Thier sehr mager, nach d. Injection anscheinend schwer krank.
″ 8	1 mal	0,06	0,3	3	—	—	—	+	+	—	—	—	
″ 9	1 ″	0,06	0,2	6	—	—	†	—	+	—	—	—	
″ 10	1 ″	0,06	0,2	9	—	—	+	—				—	
″ 11	1 ″	0,06	0,13	12	—	—	+	+				—	
″ 12	1 ″	0,06	0,2	15	—	—	+	—	+	—		—	
″ 13	1 ″	0,06	0,18	18	—	—	+	†	+	—		—	
″ 14	1 mal	0,88 in 10 ccm	2,5	23	†	—	+	+	+	—	—	—	
″ 15	1 ″	0,88 in 20 ccm	2,5	23	+	—	+	+	+	—	—	—	
Ente 1	1 mal	1,76	0,9	5	?	?	+	—	+	—	—	†	
″ 2	1 ″	3,00	1,5	3	—	†	+	—	+	—	—	+	

+ reichlich Eisen, † mässig Eisen, — kein Eisen.

XX.

Aus dem k. k. Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie des Hofrath Prof. Dr. Arnold Spina in Prag.

Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der inneren Secretion der Thymus, der Schilddrüse und der Nebennieren von Embryonen und Kindern.

Von

Dr. Karl Švehla,
Docent der Kinderheilkunde.

In einer Arbeit[1]) „über den Einfluss des Thymussaftes auf den Blutkreislauf und über die sogenannte Mors thymica bei Kindern" habe ich gezeigt, dass die Thymus des Menschen sowie der Thiere (Schwein, Rind, Hund) einen Stoff enthält, welcher mit Wasser extrahirt Hunden in den Blutkreislauf injicirt Pulsbeschleunigung und Erniedrigung des Blutdruckes hervorruft.

Es producirt demgemäss die Thymus gleich der Schilddrüse[2]) und den Nebennieren[3]) einen wirksamen, den Blutkreislauf beeinflussenden Stoff.

Bis zu der Publication Waldeyer's[4]) herrschte die Meinung vor, dass die Thymus eine ausschliesslich Kindern und jungen Thieren eigene Drüse ist und dass dieselbe später durch Umwandlung in Fettgewebe zu Grunde gehe. Waldeyer hat jedoch nachgewiesen, dass die genannte Drüse ausnahmslos während des ganzen Lebens als ein durch seine Form und Gefässanordnung ausgezeichnetes, hinter dem Brustbein liegendes Organ erhalten bleibe, wobei dasselbe allerdings nur gruppenweise angeordnete Reste des eigent-

1) Švehla, O účinku šťávy brzlíkové na oběh krevní a o tak nvané mors thymica u dětí. Rozpravy české akademie věd 1896. (Wiener med. Blätter 1896. Nr. 46—52.)

2) Haškovec, O působení thyreoidinn na ústřední čivstvo. Ebenda 1896.

3) Velich, O působení extraktu z nadlevinek na oběh krevní. Ebenda 1896. 1897.

4) Waldeyer, Virchow's Jahresberichte 1891.

lichen Thymusparenchyms enthalte. Das in den bindegewebigen Hüllen sich bildende Fettgewebe dringt nämlich in das Drüsenparenchym ein, welches infolgedessen bis auf die genannten Reste verschwindet. Die Thymus verschwindet also als anatomisches Object nicht, sondern sie erfährt infolge des Eindringens von Fett eine Aenderung ihrer Structur.

Waldeyer fand bei einem 70 Jahre alten Weibe eine Thymus 5 cm lang, oben 3, in der Mitte 2 und unten 1 cm breit und 0,5 bis 2 cm dick.

G. Sultan[1]) bestätigte die Angaben von Waldeyer, dass auch im hohen Alter in dem an der Stelle der Thymus liegenden Fettgewebe Thymusreste mikroskopisch nachgewiesen werden können.

Im Bezug auf die Herkunft der Thymus vertreten Tourneau und Verdun[2]) die Ansicht Kölliker's, dass die Thymus sich aus den Epithelien der Kiemenbögen bildet, und behaupten, dass schon bei einem 14 mm langen Menschenembryo die Thymuskanälchen von dem Pharynx sich abgetrennt haben und am unteren Ende sich weiter entwickeln.

Anatomisch betrachtet existirt also die Thymus von dem intrauterinen Leben bis in das hohe Alter fort.

Die vorliegenden Daten sind geeignet, das anatomische und histologische Interesse im hohen Grade zu erregen. Auf die Frage aber, ob die Thymus auch im physiologischen Sinne, als ein funktionirendes Organ während des ganzen angegebenen Zeitraumes verharrt, besitzen wir bis heute keine Antwort. Da ich nun, wie schon mitgetheilt worden ist, eine deutliche und regelmässige Einwirkung des Thymussaftes auf den Blutkreislauf des Hundes beobachtet habe, stellte ich es mir zur Aufgabe, die Thymus verschiedenen Alters nach dieser Richtung hin zu untersuchen. Um des Weiteren ein vergleichendes Material zu gewinnen, habe ich meine Untersuchungen auch auf andere Drüsen ohne Ausführungsgang, wie die Nebennieren und die Schilddrüse ausgedehnt.

Ich bediente mich bei diesen Untersuchungen der wässerigen Extracte der frischen oder trockenen Organe.

Im ersteren Falle wurden frische Drüsen zerrieben, in physiologische Kochsalzlösung eingelegt, tüchtig durchgeschüttelt und sodann entweder gleich oder nach 3—5 Stunden wurde der wässerige Extract durch feine Leinwand filtrirt. Auf dieselbe Art wurde der

---

1) G. Sultan, Virchow's Archiv Bd. CXLIV.

2) Tourneau-Verdun, Journal de l'anatomie Vol. XXXIII.

Extract aus den bei 40° C. getrockneten, dann gepulverten und mit Wasser extrahirten Drüsen zubereitet. Die Extracte wurden aus 100 Gewichtstheilen Wasser und 10 Theilen Drüsensubstanz bereitet.

Als Versuchsthiere dienten Hunde verschiedenen Alters.

Die Versuche wurden derart ausgeführt, dass dem Versuchsthiere intravenös entweder Tinctura opii (1 ccm) oder 2 % Curare injicirt wurde. Eine der Carotiden wurde hierauf mit dem Kymographe verbunden. Die Injection des Extractes geschah in eine der Cruralvenen. Wurden die Injectionen bei demselben Thiere wiederholt, so wurde immer abgewartet, bis die Wirkung der vorhergegangenen Injection verschwunden war.

Bevor ich an die Mittheilung meiner Versuche gehe, möge vorerst mitgetheilt werden, wie die oben genannten Drüsen im entwickelten Zustande den Blutkreislauf des Hundes beeinflussen.

Von Oliver und Schäfer wurde nachgewiesen, dass der Nebennierensaft durch centrale Erregung der Nervi vagi den Puls auffallend retardirt, den Blutdruck steigert und nach Zerstörung der Nervi vagi die Herzaction beschleunigt. Nach dem letzen Eingriffe pflegt der Blutdruck stärker zu steigen als bei unversehrten Vagi. Die Blutdrucksteigerung wird, wie von Velich und Biedl nachgewiesen wurde, durch Erregung der peripheren vasoconstrictorischen Apparate bedingt.

Der Schilddrüsensaft wirkt den Versuchen von Hašković gemäss umgekehrt. Er erniedrigt den Blutdruck und beschleunigt die Herzaction. Die Beschleunigung der Herzaction fand durch Einwirkung des Saftes auf die Nervi accelerantes statt.

Was endlich die Thymus betrifft, so wurde von mir nachgewiesen, dass ihre Wirkungsweise jener der Schilddrüse auffallend ähnlich ist. Nach intravenöser Injection wird der Blutdruck erniedrigt und die Herzaction beschleunigt. Die letztere Erscheinung ist jedoch durch die Wirkung auf das Herz selbst, nicht aber auf die Nervi accelerantes bedingt.

Jetzt kann ich zur Mittheilung von meinen Versuchen schreiten:

Versuch Nr. I.

Erwachsener Hund, Narkose mit 1 ccm Tct. opii. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract der Thymus von einem vorzeitig geborenen, 34 cm langen Kinde, welches etwa eine Stunde lang nach der Geburt geathmet hat, und der Nebennieren erwachsener Kühe. Der Extract wurde in die Schenkelvene injicirt.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Durchtrennung der Vagi	$14^1/_2$	—	172
Injection von 6 ccm Thymusextract	$14^1/_2$	—	keine Wirkung
Injection des Extractes von Rindernebennieren	bedeutende Beschleunigung		Drucksteigerung um 168

Aus diesem Versuche erhellt, dass das Wasserextract der Thymus von einem 34 cm langen menschlichen Embryo keine Wirkung aufweist. Injection des Extractes von Nebennieren erscheint wirksam.

Versuch Nr. II.

Erwachsener Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract der Thymus von einem Menschenembryo des 9. Monates und der Nebennieren erwachsener Kühe.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Durchtrennung der Vagi			
Vor der Injection	$18^1/_2$	—	180
Injection von 8 ccm Extract der Thymus von einem Embryo . .	$18^1/_2$	—	keine Veränderung
(Hierauf wurden einige Injectionen von Thymus- u. Schilddrüsenextract dieses Embryos ohne Erfolg ausgeführt.)			
Vor der Injection	22	—	180
Injection von 1 ccm Extract der Rindernebennieren	sehr beschleunigt	—	Anstieg um 200

Wie aus diesem Versuche ersichtlich, wirkt die Injection des Thymussaftes von einem Menschenembryo aus dem 9. Monate auf den Circulationsapparat des Hundes nicht. Eine spätere kleine Dosis des Extractes von Rindernebennieren war wirksam.

Versuch Nr. III.

Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract aus der getrockneten Thymus eines 3 Tage alten Kindes und eines 20 Jahre alten Menschen.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	$10^1/_2$	—	132
Injection von 8 ccm Extract der Thymus des Kindes	$16^1/_2$	61	keine Aenderung

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	9	—	—
Injection von 8 ccm Extract der Thymus eines erwachsenen Menschen	17 1/2	94	Druckabfall um 42
Durchtrennung der Vagi	14	—	130
Injection von 8 ccm Extract der Thymus des Kindes	20	44	Abfall um 56

Injection des Thymusextractes des Kindes sowie des erwachsenen Menschen bewirkt Pulsbeschleunigung und Blutdruckserniedrigung, aber bei jenem erschien die Blutdruckerniedrigung erst nach Durchtrennung der Nervi vagi.

Versuch Nr. IV.

Aelterer Hund. Opiumnarkose (1 ccm). Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract aus der getrockneten Thymus vom Rind und aus einer frischen Thymus von einem 4 Monate alten Kinde.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	7	—	180
Injection von 8 ccm Extract der Rinderthymus	11 1/2	50	Abfall um 20
Vor der Injection	7	—	180
Injection von 8 ccm Extract der Thymus des Kindes	8	14	Senkung um 16

Das Extract der Thymus eines 4 Monate alten Kindes ruft Blutdruckerniedrigung sowie Pulsbeschleunigung hervor. An zweiter Stelle injicirt ruft es eine schwächere Wirkung hervor als das Extract der an erster Stelle injicirten Rinderthymus.

Versuch Nr. V.

Erwachsener Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Durchtrennung der Nervi vagi. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract der frischen Thymus eines 4 Monate alten Kindes und der frischen Schilddrüse eines 2 Jahre alten Kindes.

Versuch	Pulzfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	14	—	160
Injection von 6 ccm Thymusextract	15 1/2	10	Abfall um 48
Vor der Injection	13 1/2	—	160
Injection von 8 ccm Extract der Schilddrüse des Kindes	14 1/2	7	Senkung um 50

Injection des Thymussaftes eines 4 Monate alten Kindes sowie der Schilddrüse eines 2 Jahre alten Kindes rief Pulsbeschleunigung sowie Blutdruckerniedrigung hervor.

Versuch Nr. VI.

Erwachsener Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung der Nervi vagi. Wasserextract der Thymus eines 8 Monate alten, plötzlich gestorbenen Kindes (Mors thymica). Die Thymus wog 39 g, enthielt in ihrem Inneren reichliches Secret, welches mit Wasser verdünnt und dem Extract zugegeben wurde.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Durchtrennung der Vagi.			
Vor der Injection	$8^1/_2$	—	140
Injection von 6 ccm Extract . .	$12^1/_2$	47	Abfall um 48
Vor der Injection	$11^1/_2$	—	140
Injection von 6 ccm Extract . .	12	4	Senkung um 24

Das Extract der Thymus eines 8 Monate alten Kindes bewirkte auch in diesem Falle Pulsbeschleunigung und Blutdruckerniedrigung.

Versuch Nr. VII.

Junger Hund. Opiumnarkose (1 ccm). Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract der sterilisirten Thymus [1]) eines 8 Monate alten Kindes. Durchtrennung der Nervi vagi.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Durchtrennung der Vagi.			
Vor der Injection	12	—	240
Injection von 8 ccm der Thymus .	22	80	keine Veränderung

In diesem Versuche verursachte das Extract der Thymus eines 8 Monate alten Kindes zwar eine grosse Pulsbeschleunigung, aber keine Veränderung in dem Blutdruck.

Versuch Nr. VIII.

Erwachsener Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract der sterilisirten Thymus eines 40 Jahre alten Weibes.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	14	—	94
Injection von 6 ccm Thymusextract	20	43	Senkung um 46

1) Die Drüse wurde in physiologischer Kochsalzlösung über 20 Minuten gekocht und dann der wässerige Extract durch feine Leinwand filtrirt.

Aus diesem Versuche ist zu sehen, dass auch das Extract der Thymus eines 40 Jahre alten Weibes Pulsbeschleunigung und Blutdruckserniedrigung bewirkt.

Versuch Nr. IX.

Erwachsener Hund. Opiumnarkose (1 ccm). Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract der frischen Thymus eines 3 Tage, eines 13 Jahre alten Kindes und eines 40 Jahre alten Weibes.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	10	—	120
Injection von 6 ccm Extract der Thymus des 3 Tage alten Kindes .	13	30	Abfall um 30
Vor der Injection	6	—	120
Injection von 6 ccm Extract der Thymus des 13 Jahre alten Kindes .	10	66	Abfall um 30
Vor der Injection	5	—	120
Injection von 6 ccm Extract der Thymus eines 40 Jahre alten Weibes	7½	55	Senkung um 22

Aus diesem Versuche geht hervor, dass das Extract der menschlichen Thymus verschiedenen Alters Blutdruckserniedrigung und Pulsbeschleunigung bewirkt, aber in ungleichem Maasse. Injection des Thymusextractes von einem 3 Tage alten Kinde verursachte, ob zwar an erster Stelle, die kleinste Beschleunigung, am stärksten wirkte der Extract der Thymus eines 13 Jahre alten Kindes und zwar in Bezug auf die Pulsbeschleunigung sowie auf die Erniedrigung des Blutdruckes.

Die eben angeführten Versuche (Nr. I—IX) lehren, dass die Thymus des menschlichen Embryo noch nicht jenen Stoff enthält, welcher in den Blutkreislauf des Hundes injicirt Pulsbeschleunigung und Blutdruckserniedrigung hervorrufen könnte. Der erwähnte Stoff bildet sich in der Thymus erst nach Geburt der ausgetragenen Früchte. Die Wirksamkeit dieses Stoffes wird anscheinend je weiter von der Geburt desto stärker und noch im 40. Jahre behält die menschliche Thymus ihre Wirkung. Die menschliche Thymus behält somit auch in den höheren Lebensjahren nicht nur ihre anatomische Form und Structur, sondern auch die Fähigkeit der inneren Secretion bei.

Fernerhin sollen Versuche angeführt werden, welche die Frage nach der Zeit betreffen, in welcher sich in der Schilddrüse der wirksame Stoff zu bilden beginnt.

Versuch Nr. X.

Erwachsener Hund. Opiumnarkose (1 ccm). Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung der Nervi vagi. Wasserextract aus der Schilddrüse eines 34 cm langen menschlichen Embryo, welcher etwa eine Stunde geathmet hat.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	12	—	172
Injection von 2 ccm Extract der Schilddrüse	12	—	keine Aenderung
Injection von 1 ccm Extract der Rindernebennieren	hochgradige Beschleunigung	—	Anstieg um 168

Injection von Schilddrüsenextract eines 34 cm langen menschlichen Embryo bewirkt demgemäss keine Veränderung; die nachfolgende Injection von Extract der Rindernebennieren erscheint wirksam.

Versuch Nr. XI.

Erwachsener Hund. Opiumnarkose (1 ccm). Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract der Schilddrüse eines menschlichen Embryo aus dem 7. Monate.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	12	—	140
Injection von 4 ccm Schilddrüsenextract	12	—	keine Aenderung

Extract der Schilddrüsen eines menschlichen Embryo aus dem 7. Monat, bewirkte gleichfalls keine kymographisch erkennbare Veränderungen.

Versuch Nr. XII.

Erwachsener Hund. Opiumnarkose (1 cm). Durchtrennung der Nervi vagi. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract der Schilddrüse eines menschlichen Embryo aus dem 9. Monat und der Nebennieren des Rindes.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	21	—	172
Injection von 2 ccm Extract der Embryonal-Schilddrüse	21	—	keine Aenderung



Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	22	—	172
Injection von 8 ccm Extract der Embryonal-Schilddrüse	22	—	keine Wirkung
Vor der Injection	22	—	173
Injection des Rindernebennieren-extractes	hochgradige Beschleunigung	—	Anstieg um 200

Aus diesem Versuche kann geschlossen werden, dass das Extract aus der Schilddrüse eines menschlichen Embryo unwirksam ist; die Wirkung des Rindernebennierenextractes tritt im bedeutenden Maasse ein.

Versuch Nr. XIII.

Erwachsener Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Extract aus der Schilddrüse, Thymus und den Nebennieren eines 12 Tage alten Kindes und der Nebennieren eines erwachsenen Rindes.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	11	—	116
Injection von 6 ccm Extract der Schilddrüse	12	9	Abfall um 14
Durchtrennung der Vagi	16½	—	160
Injection von 6 ccm Extract der Schilddrüse	18	9	Abfall um 16
Vor der Injection	17	—	160
Injection von 2 ccm Nebennieren-extract des Kindes	17	—	keine Wirkung
Vor der Injection	17	—	160
Injection von 6 ccm Nebennieren-extract des Kindes	17	—	keine Aenderung
Vor der Injection	17	—	160
Injection von 6 ccm Thymusextract	19½	14	Abfall um 54
Vor der Injection	18	—	160
Injection von 6 ccm Thymusextract	17—18	—	Abfall um 24
Vor der Injection	17½	—	160
Injection von 1 ccm des Nebennieren-extractes vom Rinde	19	9	Anstieg um 164

Aus diesem Versuche erhellt, dass der Schilddrüsenextract, an erster Stelle injicirt, Pulsbeschleunigung und Blutdruckserniedrigung bewirkt; nach Durchtrennung der Nervi vagi ist die Wirkung der Injection noch bedeutender. Die nachfolgenden 2 Injectionen des



Nebennierenextractes weisen keine Wirkung auf, während die darauffolgenden Injectionen des Thymusextractes von demselben Individuum Pulsbeschleunigung und Blutdruckserniedrigung hervorriefen. Die am Schlusse ausgeführte Injection von 1 ccm Rindernebennierenextractes bewirkte Pulsbeschleunigung und eine mächtige Blutdruckssteigerung.

Versuch Nr. XIV.

Erwachsener Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation, Durchtrennung der Nervi vagi. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract der Schilddrüse eines 4 Monate, eines 2 Jahre alten Kindes und eines erwachsenen Hundes.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	14	—	140
Injection von 6 ccm Extract der Schilddrüse eines 4 Monate alten Kindes	15	7	Abfall um 20
Vor der Injection	13	—	140
Injection von 6 ccm Extract der Schilddrüse eines 2 Jahre alten Kindes	$14^1/_2$	11	Abfall um 48
Vor der Injection	$14^1/_2$	—	140
Injection von 8 ccm Extract der Schilddrüse eines erwachsenen Hundes	21	44	Senkung um 64

Aus diesem Versuche geht hervor, dass die Injection des Extractes der Schilddrüse eines 4 Monate alten Kindes Pulsbeschleunigung und Blutdruckserniedrigung bewirkt, dass aber der Extract der Schilddrüse eines 2 Jahre alten Kindes, ob zwar später injicirt, bedeutendere Wirkung aufweist. Am wirksamsten erscheint der Extract der Schilddrüse eines erwachsenen Hundes.

Es bildet sich somit, ähnlich wie in der menschlichen Thymus, auch in der Schilddrüse während des intrauterinen Lebens des Fötus kein nach Injection in den Blutkreislauf des Hundes Pulsbeschleunigung und Blutdruckserniedrigung hervorrufender Stoff. Auch in Bezug auf die Schilddrüse kann ausgesagt werden, das ihre Wirksamkeit in dem hier angegebenen Sinne mit dem zunehmenden Alter zunimmt.

Es sollen nun jene die Wirksamkeit der menschlichen Nebennieren betreffenden Versuchsprotocolle mitgetheilt werden.

Versuch Nr. XV.

Erwachsener Hund. Narkose mit 1 ccm Tct. opii. Rechte Carotis mit Kymograph verbunden. Wasserextract von Nebennieren eines 34 cm langen menschlichen Embryo, welcher etwa eine Stunde lang nach der Geburt geathmet hat und von Nebennieren eines erwachsenen Rindes.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	10	—	172
Injection von 2 ccm Extract der Nebennieren von Embryo . . .	10	—	keine Wirkung
Durchtrennung der Vagi	20	—	172
Injection von 2 ccm Extract der Nebennieren von Embryo . . .	20	—	keine Aenderung
Injection von 1 ccm Extract der Nebennieren eines erwachsenen Rindes	Puls sehr beschleunigt	—	Anstieg um 168

Extract der embryonalen Nebennieren eines 34 cm langen Kindes hat somit keine Wirkung, ob zwar eine nachfolgende Injection des Rindernebennierenextractes eine bedeutende Wirkung entwickelt.

Versuch Nr. XVI.

Erwachsener Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung der Nervi vagi. Wasserextract von Nebennieren eines 7 Monate alten menschlichen Embryo und eines 45 cm langen Rinderembryo.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	17	—	160
Injection von Extract der Nebennieren eines menschlichen Embryo	17	—	Keine Wirkung
Vor der Injection	17	—	160
Injection von Extract der Nebennieren eines Rinderembryo . .	24½	44	Anstieg um 160

Vergleicht man die Wirkung des Extractes von Nebennieren eines menschlichen und eines Rinderembryo, so sieht man, dass die Nebennieren des menschlichen Embryo keine Veränderungen bewirken, während der Extract von Nebennieren eines jüngeren Rinderembryo Pulsbeschleunigung sowie Blutdruckssteigerung hervorruft.

Versuch Nr. XVII.

Erwachsener Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durch-



trennung der Nervi vagi. Wasserextract von Nebennieren eines menschlichen Embryo aus dem 9. Monate und eines Rinderembryo.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	22	—	100
Injection von 8 ccm Extract von Nebennieren des menschlichen Embryo	22	—	keine Wirkung
Vor der Injection	22	—	88
Injection von 1 ccm Extract der Rindernebennieren	29	31	Anstieg um 208

Extract von den Nebennieren eines menschlichen Embryo aus dem 9. Monate bewirkt weder Pulsbeschleunigung noch Blutdruckserniedrigung, ob zwar die Controlinjection des Rindernebennierenextractes sogar im auffallend starken Maasse wirkt.

Versuch Nr. XVIII.

Erwachsener Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract von frischen Nebennieren eines ausgetragenen, 51 cm langen, nach Stich in den Bauch der Mutter todt geborenen Kindes.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	17	—	160
Injection von 2 ccm Extract . .	17	—	keine Wirkung
Durchtrennung der Vagi			212
Vor der Injection	$18^1/_2$	—	
Injection von 2 ccm Extract. . .	$18^1/_2$	—	Anstieg um 26
Vor der Injection	19	—	
Injection von 4 ccm Extract . . .	$20^1/_2$	7	Anstieg um 30

Die Injection des Extractes vor Durchtrennung der Nervi vagi hat keine Wirkung gehabt, nach Durchtrennung der Nerven trat keine Pulsbeschleunigung, sondern nur eine mässige Blutdrucksteigerung auf. Nach grösserer folgender Dosis trat Pulsbeschleunigung sowie Blutdrucksteigerung, jedoch nur in geringem Maasse ein.

Versuch Nr. XIX.

Junger Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract von getrockneten Nebennieren eines 6 Tage alten Kindes.



Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	20	—	120
Injection von 4 ccm Extract von Nebennieren eines 6 Tage alten Kindes	26	30	Anstieg um 42
	$16^1/_2$	Retardation um 36	—

Dieser Versuch beweist, dass die Injection des Extractes von Nebennieren eines 6 Tage alten Kindes Pulsbeschleunigung sowie Blutdrucksteigerung bewirkt. Die Pulsbeschleunigung war im aufsteigenden Curventheile und machte im absteigenden Theile einer Retardation Platz.

Versuch Nr. XX.

Erwachsener Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract von den Nebennieren (stark hyperämisch) eines 4 Monate und eines 2 Jahre alten Kindes.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	—	—	130
Injection von 2 ccm Extract von Nebennieren des 4 Monate alten Kindes	—	—	keine Wirkung
Durchtrennung der Vagi			
Vor der Injection	16	—	172
Injection von 2 ccm Extract der Nebennieren des 4 Monate alten Kindes	$17^1/_2$	9	Anstieg um 20
Vor der Injection	16	—	172
Injection von 2 ccm Extract der Nebennieren des 2 Jahre alten Kindes	$17^1/_2$	9	Anstieg um 20
Vor der Injection	14	—	170
Injection von 8 ccm Extract der Nebennieren des 2 Jahre alten Kindes	20	42	Anstieg um 72
Vor der Injection	15	—	170
Injection von 8 ccm Extract der Nebennieren des 4 Monate alten Kindes	$19^1/_2$	30	Anstieg um 40

Solange die Nervi vagi unversehrt waren, hat sich die Injection des Extractes der Nebennieren von einem 4 Monate alten Kinde als unwirksam erwiesen. Nach Durchtrennung der Vagi trat Pulsbeschleunigung und Blutdrucksteigerung ein; denselben und zwar noch bedeutenderen Erfolg hatte die Injection einer grösseren Dosis des-

selben Extractes. Einen deutlichen Erfolg gab auch die Injection des Nebennierenextractes von einem 2 Jahre alten Kinde.

Versuch Nr. XXI.

Erwachsener Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract von den Nebennieren eines 8 Monate alten Kindes.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Durchtrennung der Vagi			
Vor der Injection	12	—	136
Injection von 2 ccm Extract von Nebennieren	17	40	Anstieg um 122

Injection von Extract der Nebennieren eines 8 Monate alten Kindes verursachte nach der Vagotomie bedeutende Pulsbeschleunigung und starke Blutdrucksteigerung.

Versuch Nr. XXII.

Erwachsener Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract von den frischen Nebennieren eines 8 Monate alten Kindes und einer erwachsenen Kuh.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck im mm Hg
Vor der Injection	16	—	130
Injection von 2 ccm Extract . .	18	12	Anstieg um 30
Vor der Injection	18	—	140
Injection von Extract der Nebennieren einer erwachsenen Kuh .	6	Abnahme um 66 Proc. Vaguscurven	Anstieg um 180

In diesem Versuche bewirkte die Injection des Nebennierenextractes von einem 8 Monate alten Kinde Pulsbeschleunigung und Blutdrucksteigerung. Nach Injection des Rindernebennierenextractes trat bedeutende Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung ein.

Versuch Nr. XXIII.

Erwachsener Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract aus den Nebennieren eines menschlichen Embryo aus dem 7. Monate und eines erwachsenen Menschen.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	15	—	160
Injection von 2 ccm Extract der Nebennieren des Embryo . . .	15	—	keine Wirkung
Vor der Injection	19	—	160
Injection von 1 ccm Extract der Nebennieren des erwachsenen Menschen	4	Pulsabnahme um 78	Anstieg um 106

Injection des Extractes von den Nebennieren eines menschlichen Embryo aus dem 7. Monate bewirkte somit keine Veränderung in der Pulsfrequenz sowie im Blutdrucke. Die nachfolgende Injection des Nebennierenextractes von erwachsenem Menschen verursachte starke Pulsverlangsamung sowie eine bedeutende Blutdrucksteigerung.

Versuch Nr. XXIV.

Erwachsener Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract der Schilddrüse, der Thymus und der Nebennieren eines 14 Tage alten Hundes.

Versuch	Pulzfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	16½	—	130
Injection von 6 ccm Extract der Schilddrüse	19	15	Abfall um 34
Vor der Injection	15½	—	130
Injection von 6 ccm Extract der Thymus	19	22	Abfall um 72
Vor der Injection	22	—	130
Injection von 8 ccm Extract der Nebennieren	22	—	Anstieg um 22
Vor der Injection	18	—	131
Injection von 16 ccm Extract der Thymus	20	11	Abfall um 18

Vergleicht man die Wirkung des Extractes der einzelnen Drüsen, so ist ersichtlich, dass die Wirksamkeit der Thymus im Bezug auf die Pulsfrequenz und Blutdruckserniedrigung die grösste ist, wenn sie auch erst an zweiter Stelle injicirt wird, darauf folgte die Schilddrüse. Die Nebennieren wirkten schwächer als die folgende Injection der Thymus.

Aus den mitgetheilten Versuchen (Nr. XV—XXIV) ist zu ersehen, dass die Wirksamkeit des Nebennierenextractes erst bei den ausgetragenen Früchten beginnt. Das Extract aus den Nebennieren von jüngeren Embryonen zeigt sich unwirksam. Die Wirksamkeit

der Nebennieren nimmt gleichfalls mit dem Alter zu. Hierbei ist zu erwähnen, dass der Saft von Nebennieren auf einer Entwickelungsstufe, auf welcher er schon den Blutdruck zu erhöhen, die Pulsfrequenz noch nicht zu retardiren vermag.

Vergleicht man die Wirksamkeit des Extractes aus der Thymus, Schilddrüse und den Nebennieren von Kindern desselben Alters in Bezug auf ihre Intensität, so sieht man, das sich, soweit es die Beeinflussung des Blutdruckes und des Pulses betrifft, an erster Stelle die Thymus befindet. Hierauf folgt die Schilddrüse und endlich die Nebennieren (Versuch Nr. XIII und XXIV), welche letzteren, an zweiter Stelle injicirt, nicht mehr wirken, obzwar das nach ihnen injicirte Thymusextract wirksam erscheint. Es zeigt sich also im Kindesalter die Wirkung der Nebennieren (Blutdrucksteigerung und Pulsbeschleunigung bei durchgeschnittenen Vagi) im Verhältnisse zu der Thymus und Schilddrüse schwächer. Das Verhältniss der Wirksamkeit der Extracte aus den erwähnten Drüsen ändert sich aber mit zunehmendem Alter und zwar derart, dass die Wirkung des Nebennierenextractes die der anderen Drüsen überwiegt; der Nebennierensaft zeigt sich dann wirksam auch in unbedeutenden Dosen und selbst auch nach vorangegangenen zahlreichen Injectionen von Thymus- oder Schilddrüsenextract.

Die Nothwendigkeit von Controlversuchen mit thierischem Materiale hat mich dazu geführt, mit der Thymus, Schilddrüse und den Nebennieren der Thiere, und zwar des Rindes zu experimentiren. Diese Thiergattung wurde darum gewählt, weil einerseits die Drüsen in den Schlachthäusern frisch erhältlich sind, anderseits auch darum, weil die Wirkung dieser Drüsen schon durch zahlreiche Experimente genügend klargestellt ist.

An erster Stelle führe ich einen Versuch an, bei welchem die Thymus eines einige Tage alten Kalbes benützt wurde. Die Drüse wurde in meiner Anwesenheit sofort nach der Schlachtung herausgenommen, dann mit einer reinen Scheere in 2 Hälften getheilt, ihre inneren Theile, welche von der Hand des Fleischers unberührt geblieben waren, herausgeschnitten, in eine mit sterilisirter physiologischer Kochsalzlösung gefüllte Flasche eingelegt und am kalten Orte aufbewahrt. Nach Umschüttelung und Filtration durch Leinwand wurde der Extract 3 Stunden nach der Schlachtung des Thieres zum Versuche benutzt.

Ich weise auf diese Manipulation ausdrücklich deshalb hin, weil ich dem Einwande vorbeugen will, welchen R. H. Cunningham[1])

1) Cunningham, Centralblatt für Physiologie 1899.

gegen Versuche mit der Schilddrüse gemacht hat, indem er behauptete, dass manche Forscher mit den schon durch Fäulniss veränderten Drüsen und somit mit durch Zersetzung entstandenen Toxinen gearbeitet haben. Die innere Secretion leugnend, hält Cunningham die von Autoren beschriebenen Wirkungen der Schilddrüse für Wirkungen der Toxine, nicht aber für Wirkungen des intra vitam in der Drüse selbst gebildeten Saftes. Dieser Einwand ist für den auf die angeführte Weise zubereiteten Extract hinfällig, sowie für die anderen Extracte, wenn dieselben einige Stunden nach dem Tode bei den Versuchen benützt werden.

Versuch Nr. XXV.

Junger Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract der Thymus von einem Kalbe. Die Thymus wurde gleich nach dem Tode dem Kalbe entnommen und nach 3 Stunden für die Injection verwendet.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Nervi vagi unversehrt			
Vor der Injection	19	—	162
Injection von 8 ccm Extract der frischen Thymus	31	63	Abfall um 98

Aus diesem Versuche ist evident, dass nach der Injection eines aus der noch frischen, gleich nach dem Tode des Kalbes herausgenommenen Thymus zubereiteten Extractes Pulsbeschleunigung und Blutdruckerniedrigung eintritt.

Versuch Nr. XXVI.

Erwachsener Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract von frischen Nebennieren eines 26,5 cm langen Rinderembryo.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	5/½	—	150
Injection von 2 ccm Extract von Nebennieren	4	Pulsverlangsamung um 30	Anstieg um 80
Durchtrennung der Vagi			
Vor der Injection	15	—	200
Injection von 2 cm Extract . . .	16	6	Anstieg um 120

Injection des frischen Extractes von Nebennieren eines 26,5 cm langen Rinderembryo bewirkt Pulsverlangsamung und Blutdruck-

steigerung. Nach Durchtrennung der Nervi vagi tritt Pulsbeschleunigung und bedeutende Blutdrucksteigerung ein.

Versuch Mr. XXVII.

Erwachsener Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung der Nervi vagi. Wasserextract von frischen Nebennieren eines 34 cm langen Rinderembryo.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	16	—	—
Injection von 2 ccm Extract . .	20	25	Anstieg um 112

Aus diesem Versuche ist ersichtlich, dass das Extract von frischen Nebennieren schon eines 34 cm langen Rinderembryo Pulsbeschleunigung und Blutdrucksteigerung im bedeutendem Maasse bewirkt.

Versuch Nr. XXVIII.

Erwachsener Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract der Thymus, Schilddrüse und Nebennieren eines 38 cm langen Rinderembryo; alle Extracte frisch zubereitet.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Nervi vagi unversehrt			
Vor der Injection	11	—	132
Injection von Thymusextract . .	11	—	keine Wirkung
Vor der Injection	11	—	132
Injection von Schilddrüsenextract .	11	—	keine Wirkung
Durchtrennung der Vagi			
Vor der Injection	19	—	143
Injection von Nebennierenextract .	23 1/2	23	Anstieg um 147

Aus diesem Versuche erhellt, dass die Wirksamkeit des Extractes aus der Thymus, Schilddrüse und den Nebennieren von demselben Embryo nicht gleich ist. Das Extract aus der Thymus, sowie das aus der Schilddrüse ist noch unwirksam in der Zeit, in welcher die Nebennieren schon Pulsbeschleunigung und auffallende Blutdrucksteigerung hervorrufen.

Versuch Nr. XXIX.

Junger Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract aus der frischen Thymus, Schilddrüse und den Nebennieren eines 50 ccm langen Rinderembryo.



Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	25	—	124
Injection von 8 ccm Thymusextract	25	—	keine Wirkung
Vor der Injection	25	—	124
Injection von 8 ccm Schilddrüsenextract	30½	22	Abfall um 44
Vor der Injection	27	—	124
Injection von 2 ccm Nebennierenextract	Vaguspulse	—	Anstieg um 152

Aus diesem Versuche ist zu sehen, dass Injection von Thymusextract eines 50 cm langen Embryo weder den Blutdruck, noch die Pulsfrequenz beeinflusst, während der Schilddrüsenextract von demselben Embryo Pulsbeschleunigung und Blutdruckerniedrigung, der Nebennierenextract Blutdrucksteigerung hervorruft.

Versuch Nr. XXX.

Erwachsener Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract von frischen Nebennieren eines 50 cm langen Rinderembryo.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	18	—	134
Injection von 3 ccm Nebennierenextract	24	33	Anstieg um 128
	19	Retardation um 20	—

Das Nebennierenextract von einem 50 cm langen Rinderembryo bewirkt die Blutdrucksteigerung, sowie Pulsbeschleunigung im aufsteigenden, Pulsverlangsamung im absteigenden Theile der Curve.

Versuch Nr. XXXI.

Erwachsener Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract von einer frischen Schilddrüse eines 56 cm langen Rinderembryo.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	6	—	148
Injection von 8 ccm Schilddrüsenextract	7	16	keine Wirkung
Durchtrennung der Vagi	—	—	—
Vor der Injection	17	—	174
Injection von 8 ccm Nebennierenextract	19	11	—

In diesem Versuche bewirkte das Schilddrüsenextract eines 56 cm langen Rinderembryo geringe Pulsbeschleunigung, jedoch keine Blutdrucksteigerung.

Versuch Nr. XXXII.

Junger Hund. Injection von 1 ccm Curare und künstliche Lungenventilation. Rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Wasserextract der Thymus, der Schilddrüse, der Nebennieren von 40,60 und 90 cm langen Rinderembryonen. Vagi intact.

Versuch	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulszuwachs in Proc.	Blutdruck in mm Hg
Vor der Injection	$19^1/_2$	—	183
Injection von 8 ccm Thymusextract eines 40 cm langen Rinderembryo	$19^1/_2$	—	keine Wirkung
Vor der Injection	$17^1/_2$	—	183
Injection von 8 ccm Thymusextract eines 60 cm langen Rinderembryo	21	20	Abfall um 28
Vor der Injection	20	—	183
Injection von 8 ccm Thymusextract eines 90 cm langen Rinderembryo	21	5	Abfall um 90
Vor der Injection	21	—	180
Injection von 6 ccm Nebennierenextract eines 40 cm langen Rinderembryo	35	66	Anstieg um 244
	16 Vaguscurve	Retardation im absteigenden Theile um 54	
Vor der Injection	15	—	227
Injection von 8 ccm Schilddrüsenextract eines 40 cm langen Rinderembryo	$17^1/_2$	16	Abfall um 26
Vor der Injection	18	—	226
Injection von 8 ccm Schilddrüsenextract eines 60 cm langen Rinderembryo	21	16	Abfall um 18
Vor der Injection	21	—	226
Injection von 8 ccm Schilddrüsenextract eines 90 cm langen Rinderembryo	25	18	Abfall um 44
Vor der Injection	21	—	226
Injection von 5 ccm Nebennierenextract eines 60 cm langen Rinderembryo	28	33	Anstieg um 174
	$9^1/_2$ Vaguscurve	Retardation im absteigenden Theile der Curve um 68	

Wie aus den angeführten Protokollen erhellt, bilden die Thymus, Schilddrüse und Nebennieren [1]) beim Rinde schon in dem embryonalen Leben einen Stoff, welcher mit Wasser extrahirt und Hunden in den Blutkreislauf injicirt, seine charakteristische Wirkung entfaltet. Die wirksamen, den Drüsen eigenthümlichen Stoffe entwickeln sich aber nicht in allen Drüsen gleichzeitig, sondern auf differenten Entwickelungsstufen der Organe. Zuerst erweisen sich die Nebennieren als wirksam und zwar schon bei Embryonen von 265 mm Länge, die Schilddrüse wird wirksam bei Embryonen von 500 mm Länge, während die Thymus ihren wirksamen Stoff erst bei 600 mm langen Embryonen zu bilden beginnt. Es erscheint also ein bedeutender Unterschied in Bezug auf die Zeit, in welcher sich die Wirksamkeit bei den genannten Drüsen einstellt. Auch die Intensität der Wirksamkeit weist beim Rinde einen bedeutenden Unterschied auf. Bei den Thieren sind schon im embryonalen Leben am wirksamsten die Nebennieren und am schwächsten die Thymus. Dieses Verhältniss bleibt bei den Thieren bis in das Alter unverändert.

Im Vergleiche zum Menschen kann über diese Drüsen folgendes angegeben werden. Beim Menschen entwickeln sich die wirksamen Stoffe später und zwar wieder zu differenten Zeiten. Vor allen erscheint die Thymus wirksam, dann die Schilddrüse und am spätesten die Nebennieren, aber alle 3 Drüsen treten beim Menschen später in Thätigkeit als bei dem Rinde. Auch betreffs der Intensität unterscheiden sich die menschlichen Drüsen von den thierischen. Beim Menschen scheint in der frühesten Jugend am wirksamsten die Thymus zu sein, in zweiter Reihe folgt die Schilddrüse nnd in letzter Reihe die Nebennieren. Es sind somit die Drüsen, deren Extracte den Blutdruck erniedrigen und die Herzarbeit beschleunigen, die in der frühesten Jugend beim Menschen vorherrschen. Es wäre nicht undenkbar, dass damit das normale Verhalten des kindlichen Blutdruckes und der kindlichen Herzarbeit im causalen Verhältnisse steht. Die vorherrschende Wirksamkeit der Thymus und der Schilddrüse macht sich mit dem Fortschreiten des Lebens bei den Menschen weniger geltend, so dass beim Erwachsenen die Nebenniere die stärkste Wirkung aufweisen und die Thymusdrüse am wenigsten wirkt. So tritt bei erwachsenen Menschen solches Verhältniss zwischen der Wirksamkeit dieser 3 Drüsen, das wir beim Rinde schon im embryonalen Leben sehen [2]).

1) Nach Vollendung dieser Arbeit finde ich ein Referat im Centralblatt f. Physiologie, dass Langlois und Rehns in einem Versuche am Hunde die Wirksamkeit des Nebennierenextractes von einem Lammembryo constatirt haben.

2) Die vorliegenden Untersuchungen sind der k. k. böhmischen Kaiser Franz Josef-Akademie am 17. November 1899 überreicht worden.



XXI.

Aus der medicinischen Klinik in Kiel.

Ueber experimentelle Siderosis.

Von

Dr. Nölke.

Die zahlreichen Versuche mit subcutaner oder intravenöser Zufuhr pflanzensaurer Eisensalze, die bisher gemacht wurden, betrafen meist einmalige oder doch nur im Laufe einiger Tage wiederholte Einfuhr grösserer oder kleinerer Dosen. Sie dienten einestheils der Erforschung der Resorption und der Ausscheidungswege, anderentheils zur Prüfung der Giftwirkung des auf diese Weise zugeführten Eisens.

Bezüglich der Resorption lehrten uns Versuche von Quincke [1]), Glaevecke [2]), Gottlieb [3]), Jacobi [4]), Kölliker und Müller [5]), Kobert [6]), Damaskin [7]), dass ein grosser Theil der injicirten Eisenmenge (nach Jacobi ca. 50 Proc.) zunächst in der Leber zur Aufspeicherung kommt, nächstdem auch in Milz und Knochenmark, während eine geringere Menge (nach Jacobi ca. 10 Proc.) bald

1) Quincke, Ueber das Verhalten der Fe-Salze im Thierkörper. Archiv für Anat. und Physiol. 1868.

2) Glaevecke, Ueber die Ausscheidung und Vertheilung des Fe im Thierorganismus nach Einspritzung von Fe-Salzen. Dissert. Kiel 1883.

3) Gottlieb, Ueber die Ausscheidungsverhältnisse des Fe. Zeitschrift für physiol. Chemie Bd. XV.

4) Jacobi, Ueber Fe-Ausscheidung aus dem Thierkörper nach subcutaner und intravenöser Injection. Dissert. Strassburg 1887. — Ueber das Schicksal der in das Blut gelangten Fe-Salze. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVIII.

5) Kölliker und Müller, Untersuchungen über die Resorption von Fe-Salzen. Würzb. Verhandlungen 1856.

6) Kobert, Pharmakologie des Mangans und Eisens. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XVI.

7) Damaskin, Zur Bestimmung des Fe-Gehaltes des normalen und pathol. Menschenharns. Arbeiten des Pharmakol. Institutes Dorpat Bd. VII. 1891.

nach der Injection oder doch im Laufe des ersten Tages nach derselben den Körper durch die Nieren verlässt. Die Ausscheidung der in den erwähnten Organen aufgespeicherten Eisenmengen findet nach Gottlieb und Jacobi hauptsächlich durch die Darmwand statt; Gottlieb schätzt die Menge des auf diesem Wege abgeführten Eisens auf 70 Proc. des injicirten.

Vergiftungserscheinungen nach der Injection pflanzensauren Eisens studirten Meyer und Williams[1]); sie fanden Durchfälle und Erbrechen, bei der Section Hyperämie und Schwellung der Magendarmschleimhaut. Als tödtliche Dosis stellten sie für Kaninchen 25, für Katzen 30—60, für Hunde 20—50 mgr metallischen Eisens fest. Eine mehr chronische Vergiftung erzeugte Kobert (l. c.) bei seinen Versuchsthieren, der neben einer Hyperämie des Darmes auch beginnende Nephritis als Folge der Injectionen beobachtete.

Wie gesagt, erstrecken sich diese Versuche sämmtlich nur über eine kurze Zeit; die Versuchsthiere wurden theils zwecks Prüfung der oben berührten Fragen kurz nach der Injection getödtet, theils gingen sie bei der Anwendung toxisch wirkender Dosen bald zu Grunde. Eine länger dauernde Zufuhr kleinerer, nicht mehr toxisch wirkender Dosen hat man noch nicht versucht. Es wäre immerhin möglich gewesen, dass die dauernde Ablagerung von Eisen in den Organen, vor allem in der Leber, die ja den bei weitem grössten Theil aufnimmt, eine chronische Giftwirkung hervorbrächte. Haben doch französische Autoren z. B. gewisse Formen der Lebercirrhose mit starker Eisenablagerung in den Leberzellen eben auf letztere zurückführen wollen — Pigmentcirrhose —, wenn auch die Untersuchungen Quincke's und anderer deutscher Beobachter einen solchen ursächlichen Zusammenhang nicht annehmen lassen.

Zur Entscheidung dieser Frage war es erforderlich, bei den Versuchsthieren über längere Zeit ein genügendes Eisendepôt zu schaffen, damit es zur Ausbildung der fraglichen Veränderungen kommen konnte. Bei den Versuchen, die ich zu diesem Zweck unternahm, stiess ich anfänglich auf Schwierigkeiten. Die Thiere der ersten Versuchsreihen gingen bei täglich wiederholten Injectionen, ähnlich wie auch bei Kobert's Experimenten über chronische Fe-Vergiftung, so früh zu Grunde, dass sie für unsere Zwecke nicht genügend lange unter der Eisenwirkung gestanden hatten. In grösseren Pausen die Eisenzufuhr vorzunehmen, erschien mir anfänglich nicht

1) Meyer und Williams, Ueber acute Fe-Wirkung. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XIII.



zweckmässig, nach den Beobachtungen Glaevecke's (l. c.), der das in der Leber deponirte Eisen schon im Laufe von 2 Tagen nach der Injection verschwinden sah. Allerdings fanden Stender[1]) nach 9 Tagen, Samojloff[2]) sogar nach 14 Tagen noch starken Eisengehalt der Leber und Milz nach Zufuhr grosser Dosen von Zuckereisenlösung. Uebrigens handelte es sich auch bei Glaevecke's Versuchen nur um eine einmalige Zufuhr von Eisen, nach welcher die Ausscheidung rascher erfolgen mag. Wenigstens zeigten mir eigene Versuche, dass nach 4 Monaten noch ein starker Eisengehalt der Leber und Milz bestehen kann, wenn den Thieren durch wiederholte Injectionen einmal ein grösseres Eisendepôt geschaffen war.

Es gelang mir nun in der That, eine dauernde starke Eisenablagerung zu erzielen bei einer Anzahl von Thieren, die ich bei subcutaner Injection kleiner Dosen, in Pausen von 2—3 Tagen wiederholt, bis zur Dauer von 4 Monaten am Leben erhalten konnte, ohne dass sich Vergiftungserscheinungen, Abnahme des Körpergewichtes u. s. w. einstellten.

Als Versuchsthiere dienten Kaninchen und Meerschweinchen, als Eisenpräparat Ferrum citricum in 2 procent. Lösung, die durch Zusatz von Natr. carbon. neutralisirt war.

Der Nachweis des Eisengehaltes wurde durch mikrochemische Reaction mit Schwefelammonium an den frischen, wie in Alkohol gehärteten Organen geführt, stets unter Zuhilfenahme der Reaction mit Ferrocyankaliumsalzsäure.

Die Thiere der ersten Versuchsreihe, 4 Kaninchen, erhielten tägliche Injectionen von 5, resp. 10 und 15 mg Fe pro Kilo Körpergewicht. Sie magerten schnell ab, frassen schlecht und gingen nach 7—18 Tagen zu Grunde — ob allein infolge der Eiseninjectionen, ist allerdings zweifelhaft, da ein Zusammenhang zwischen der Menge des eingeführten Eisens und dem eintretenden Exitus durchaus nicht vorhanden war. So ging z. B. ein Thier dieser Reihe nach 7 Injectionen von je 5 mg pro Kilo ein, ein anderes, mit der dreifachen Dosis behandeltes erst nach 10 Tagen. Die Thiere zeigten sich bei der Section stark von Parasiten befallen, so dass möglicherweise diese Erkrankung an dem Ausgang mit Schuld war.

1) Stender, Mikroskopische Untersuchungen über die Vertheilung des in grossen Dosen eingespritzten Eisens. Arbeiten des Pharmakologischen Institutes Dorpat. Bd. VII.

2) Samojloff, Beiträge zur Kenntniss des Verhaltens des Eisens im thierischen Organismus. Arbeiten des Pharmakologischen Institutes Dorpat. Bd IX.



Sämmtliche 4 Thiere hatten eine recht erhebliche Ablagerung von Eisen in der Leber und zwar fast ausschliesslich innerhalb der Leberzellen. Nach Menge und Vertheilung des Eisens liessen sich bei den einzelnen Thieren Unterschiede erkennen, die der Gesammtmenge des injicirten etwa entsprachen. Bei den schwächeren Graden war es vorwiegend die Peripherie der Leberläppchen, die die Ablagerung theils in diffuser, theils in körniger Form zeigte; mit zunehmender Menge waren auch die centralen Theile der Läppchen mehr und mehr erfüllt. Die Milz hatte bei allen 4 Thieren reichlichen Fe-Gehalt, bei dreien fanden sich auch mässig reichliche eisenhaltige Zellen im Knochenmark.

Es war nun in den Lebern dieser Thiere hier und da eine stärkere Anhäufung von Kernen am Rande der Acini vorhanden, die sich manchmal auch von dort aus zwischen die Leberzellenreihen verfolgen liess. Stellenweise machte es fast den Eindruck, als ob diese Veränderungen an den Orten der stärksten Eisenablagerung auch am meisten ausgesprochen wären, so dass man an eine reizende, Entzündung erregende Wirkung letzterer hätte denken können. Die reichliche Durchsetzung der Leber mit Parasiten liess aber eine bestimmte Deutung dieser Befunde nicht zu; ebensogut konnte man sie auf diese Erkrankung beziehen.

Eine zweite Reihe von 4 Kaninchen, mit Dosen von 5, resp. 10 mg Fe pro Kilo behandelt, erwies sich leider ebenfalls als ungeeignet — 2 Thiere gingen schon nach einer Injection von 3,35 mg ein, zwei weitere vertrugen die grössere Dosis etwas länger, mussten aber nach 8 Tagen wegen zu starker Abmagerung aus dem Versuch ausscheiden. Die Thiere waren ebenso wie die ersten erkrankt.

Auf Grund dieser Erfahrungen, dass die täglichen Eiseninjectionen schlecht vertragen wurden, wurde bei den folgenden Reihen — je 3 Kaninchen und 3 Meerschweinchen — die Versuchsanordnung derartig geändert, dass die Eisenzufuhr in Zwischenräumen von 2 bis 3 Tagen vorgenommen wurde, mit dem Erfolg, dass je 2 Thiere 4 Monate lang gesund blieben. Dieselben wurden nach Ablauf dieser Zeit durch Verbluten getödtet.

Den Befund dieser Versuche gebe ich etwas ausführlicher wieder.

Ser. III (der Tabelle).

Kaninchen 2. Injection von 25 mg Fe citr. = 5 mg Fe pro Kilo ca. jeden 3. Tag 4 Monate lang; im ganzen 2,86 g Fe citr. = 0,57 g Fe.

Kaninchen 3. Injectionen wie beim vorigen, im ganzen 2,975 g Fe citr. = 0,595 g Fe.

Organe frisch: Keine Vermehrung der Consistenz der Lebern.

Mit $(NH_4)_2S$ makroskopisch sehr starke Reaction — Schwarzfärbung — an Leber und Milz; bei den Nieren ziemlich scharfe Abgrenzung der dunkelgrün gefärbten Rindengegend gegen die blasse Marksubstanz.

Mikroskopisch: Leber: Mit $(NH_4)_2S$ intensive Schwarzfärbung der Randzonen der Läppchen, daneben mehr diffuse Färbung auch der centralen Theile. Man sieht in streifiger Anordnung — den Leberzellenreihen entsprechend — Reihen von Körnchen, die ebenfalls grünlich erscheinen.

Milz: Sehr starke Eisenablagerung.

Knochenmark: Reichliche, eisenreagirende Zellen.

Nieren lassen mikroskopisch die scharfe Abgrenzung zwischen Mark- und Rindensubstanz nicht so erkennen. In der Rinde ist die Reaction sehr erheblich, doch finden sich auch in den geraden Kanälchen einzelne grüne Körnchen enthaltende Epithelzellen.

Organe gehärtet: Leber: Mit $(NH_4)_2S$ schwache diffuse Grünfärbung sämmtlicher Bälkchen, ausserdem überall feine dunkelgrüne Körnchen; diese im Portaltheil zahlreicher, grösser und etwas verklumpt; auch die nächste Zellenlage um die Centralvenen etwas eisenreicher. In den Capillaren sehr vereinzelte Eisenkörner.

Die eisenreagirenden Theile der Läppchen etwas bräunlich, zeigen ohne Behandlung mit $(NH_4)_2S$ in der Peripherie bräunliche Körnchen in den Zellen, doch spärlicher als mit Schwefelammon. Die Eisenablagerung in der Leber ist im ganzen bei beiden Kaninchen dieselbe, nur ist bei Kaninchen 3 die Reaction etwas stärker ausgesprochen, die diffuse Grünfärbung etwas intensiver, auch die Körnchen etwas zahlreicher.

Eine Vermehrung des Bindegewebes ist bei beiden nicht vorhanden; in der Peripherie der Läppchen findet sich stellenweise etwas reichlichere Kernanhäufung, die aber kaum die Grenzen des Normalen überschreitet.

Nieren: Diffus grüne Färbung der Harnkanälchenepithelien in der Rinde, mit vereinzelten Körnchen, und zwar letztere ohne Bevorzugung eines Theiles der Zelle, weder der Basis noch der Oberfläche. In der Uebergangszone sind die Epithelien der Harnkanälchen ebenfalls schwach grün gefärbt.

Darm: Im Coecum sehr reichliche, mit Eisenkörnchen gefüllte Zellen im Bindegewebe der Schleimhaut, sowohl in Spindelzellen wie in Wanderzellen; sie liegen zwischen den Drüsen und in den Schleimhautfalten, reichen bis unter die Oberfläche. Das Epithel ist nirgends deutlich erhalten, daher über seinen Eisengehalt kein bestimmtes Urtheil abzugeben. — Das Schleimhautgewebe auffällig kernreich. — Im Dickdarm sehr wenig Eisen in der Submucosa. Im Duodenum und auch spärlicher im Dünndarm körnige, eisenreagirende Massen, im Bindegewebe einzelner Zotten.

Ser. IV.

Meerschweinchen II. Injectionen ca. jeden 3. Tag durch 4 Monate 25 mg Fe citr., später 50 mg, entsprechend 5 und 10 mg Fe, im ganzen 0,216 g Fe.

Meerschweinchen III. Injectionen wie beim vorigen, im ganzen 0,2 g Fe.

Um Wiederholungen zu vermeiden, will ich hier nur erwähnen, dass auch bei diesen Thieren wie bei den Kaninchen der vorigen

Reihe eine sehr starke Eisenablagerung erreicht war. In den Lebern fand sich ein Unterschied in der Vertheilung gegen die Kaninchen insofern, als die Leberzellen selbst mit $(NH_4)_2S$ hier meist nur diffus grün gefärbt waren, mit geringer Einlagerung von Körnchen, während reichliche, mit Eisenkörnchen gefüllte Zellen in den Capillaren aufgehäuft waren. — Von den Darmtheilen enthielt das Coecum reichlich eisenreagirende Zellen im Bindegewebe der Schleimhaut zwischen den Drüsenschläuchen, während das Epithel frei war, der Dickdarm vereinzelte, der übrige Darm fast gar keine auf Schwefelammonium grüngefärbte Zellen im Bindegewebe.

An den Lebern schien vielleicht die Consistenz etwas derber als normal; die mikroskopische Untersuchung liess aber durchaus keine Vermehrung des Bindegewebes, auch keine Kernvermehrung erkennen.

Dass ein Eisendépôt bei diesen 4 Thieren dauernd bestanden hat, und der Eisengehalt der Organe nicht etwa auf die letzte Injection allein zurückzuführen war, dafür sprach einmal schon die Intensität der Eisenreaction gegenüber der relativ kleinen zugeführten Einzeldosis. Dazu waren die Thiere sämmtlich 3 Tage nach der letzten Injection getödtet, einer längeren Zeit, als während der Versuchsdauer zwischen den Einzelinjectionen lag. Es war damit erwiesen, dass hier die Abgabe des Eisens jedenfalls nicht so rasch erfolgte, wie bei Glaevecke's Versuchen mit einmaliger Injection.

Dasselbe Resultat erreichte ich schliesslich auf andere Weise bei einer fünften Versuchsreihe. Vier Kaninchen erhielten in 12 Tagen je 8 Injectionen von 10 mg Fe pro Kilo, im ganzen 0,16—0,282 g Fe. Sie nahmen theilweise stark an Gewicht ab während der Injectionen, eines ging auch $1\frac{1}{2}$ Tage nach der letzten zu Grunde; die übrigen indessen erholten sich wieder. Nach 4 Monaten zeigten zwei der Thiere noch starke Ablagerung von Eisen in der Leber — auf Schwefelammonium intensive Grünfärbung einer schmalen Zone von Leberzellen am Rande der Acini mit Einlagerung zahlreicher, dicker, schwarzgrüner Körner, schwache Grünfärbung mit spärlichen einen Körnchen ziemlich gleichmässig im übrigen Theil der Läppchen. Bei dem letzten Kaninchen war nach $7\frac{1}{2}$ Monaten das Eisen bis auf Spuren verschwunden. Auch hier waren irgendwelche sonstige Veränderungen an dem Lebergewebe nicht zu finden.

Bei der Wiedergabe der Versuchsresultate habe ich bisher vorwiegend die Leber berücksichtigt. Es schien bei meinen Versuchen, nach der ungefähren Abschätzung, die die Stärke der jedesmaligen makro- und mikrochemischen Eisenreaction gestattete, dieses Organ



ganz überwiegend für die Eisenablagerung in Betracht zu kommen, was ja auch mit Jacobi's analytischen Untersuchungen übereinstimmt. Der Eisengehalt der Milz entsprach bei den einzelnen Thieren stets dem in der Leber vorhandenen, kam aber wegen der relativ geringen Mächtigkeit des Organes weniger in Betracht, ebenso wie der des Knochenmarks, in dem übrigens bei den lange mit Eisen behandelten Kaninchen der dritten Versuchsreihe besonders zahlreiche, mit Eisen gefüllte Zellen zu finden waren.

Auffälliger Weise unterscheiden sich meine Befunde erheblich von denen Schurig's[1]) nach subcutanen Hämoglobininjectionen. Schurig fand, gerade umgekehrt wie ich, dass die Eisenreaction in der Leber im allgemeinen nicht sehr intensiv war, einmal sogar ganz fehlte, dass sie hinter derjenigen der Milz und Niere meist erheblich zurückblieb. Auch die Vertheilung des Eisens in der Leber fand er häufig ganz unregelmässig, derart, dass einzelne Stellen Eisenreaction zeigten, während benachbarte keine Spur oder bedeutend weniger aufzuweisen hatten. Der Grund für diesen Unterschied muss wohl in der Verbindung liegen, in welcher das Eisen eingeführt wurde und im Blutstrom circulirte: bei citronensaurem Eisen wird das Metall hauptsächlich in der Leber aufgenommen, während für die aus dem Hämoglobin sich abspaltenden Eisenverbindungen Milz und Knochenmark mehr Anziehungskraft haben.

Uebrigens konnte auch Schurig an seinen Versuchsthieren constatiren, dass die Eisenablagerung keine Schädigung der Leberzellen und keine Bindegewebsvermehrung zur Folge hatte.

Es bliebe noch einiges über die Ausscheidungsorgane — Niere und Darm — zu sagen.

Bei den Nieren ist der Eisengehalt natürlich mehr von der Länge der Zeit abhängig, die seit der letzten Injection verflossen, als bei den bisher besprochenen Organen, da die Ausscheidung auf diesem Wege im wesentlichen nur einen Theil des noch circulirenden Eisens betrifft und in ziemlich kurzer Zeit abläuft. Dass die Eisenreaction bei meinen Versuchsthieren, die mehrere Tage, resp. Monate nach der letzten Zufuhr getödtet wurden, relativ gering war — im Vergleich zu Leber und Milz — ist daher erklärlich. Immerhin habe ich bei allen Thieren, die noch Eisen in den anderen Organen aufgespeichert hatten, auch mehr oder weniger reichliche Ablagerung in den Epithelien der Rindenkanälchen, vereinzelt auch in denen der geraden, noch gefunden. Im besonderen zeigten die Thiere der

1) Schurig, Ueber die Schicksale des Hämoglobins im Organismus. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 1898.

dritten und vierten Reihe jedenfalls noch 3 Tage nach der letzten Injection mit $(NH_4)_2S$ diffus grüne Färbung mit vereinzelten Körnchen in den Epithelien der Rindenkanälchen und sogar die 4 Monate nach der letzten Injection getödteten Thiere hatten wenigstens noch schwache Grünfärbung in einzelnen Rindenkanälchen, so dass man auch hier eine dauernde Eisenablagerung annehmen darf, wenn auch natürlich in wesentlich geringerem Grade als in Leber und Milz. Trotzdem konnte ich auch an diesen Nieren keine Entzündungserscheinungen wahrnehmen, weder acuter noch chronischer Art. Von einer beginnenden Nierenentzündung, wie sie nach Kobert's Vergiftungsversuchen auftrat, war jedenfalls nicht die Rede. Es kann das nätürlich in der Anwendung der kleineren Dosen seine Erklärung finden.

Im Urin war übrigens bei den mit den kleinsten Dosen behandelten Kaninchen der Reihe III mit Schwefelammonium direct kein Eisen nachweisbar — allerdings wurde nicht in den ersten Stunden nach der Zufuhr untersucht —, wohl aber gab der Urin Eisenreaction bei den grösseren und täglich wiederholten Injectionen unterworfenen Thieren der ersten Reihe.

Der Darm wurde von den Thieren der dritten und vierten Reihe untersucht. Bei beiden war es das Coecum, welches im Bindegewebe der Schleimhaut sehr reichliche, mit Eisenkörnchen gefüllte Zellen enthielt, während der Dickdarm wenig, der übrige Darm fast gar nichts enthielt. Bei den Kaninchen (Ser. III) war der starke Kernreichthum des Schleimhautgewebes des Coecum auffällig; ob dieser mit der Ablagerung, resp. Ausscheidung des Eisens in Zusammenhang zu bringen ist, muss ich dahingestellt sein lassen.

Es scheint mir damit bewiesen, dass Eisen bei langsamer Zufuhr keine Giftwirkung entfaltet, selbst nicht in den Organen, in welchen es massenhaft angehäuft wird, und auch dann nicht, wenn die Gesammtmenge des im Körper befindlichen Eisens eine recht grosse ist. Es verhält sich das auf experimentelle Weise dem Körper zugeführte Eisen in dieser Beziehung nicht anders, als das aus dem Hämoglobin der zerfallenden rothen Blutkörperchen bei manchen Krankheiten, besonders bei der perniciösen Anämie, abgespaltene und in den Organen aufgespeicherte Metall. Ist das Eisendépôt sehr reichlich, so vergehen viele Monate, bis es aus dem Körper wieder ausgeschieden wird.

TABELLE.

Nummer	Wie lange injicirt?	Wie oft injicirt?	Wieviel Fe pro Kilo?	Wieviel Fe im ganzen?	Wie lange nach der letzten Injection		Eisenreaction [1] in					
					gestorben?	getödtet?	Leber	Milz	Knochenmark	Niere	Darm	
Ser. I.												
Kaninchen 1	7 Tage	täglich	5 mg	0,0448 g	1/2 Tag	—	††	††	0	+	—	
" 2	13 "	"	10 "	0,18 g	1 Tag	—	††	††	+	††	—	
" 3	18 "	"	10 "	0,236 g	1 Tag	—	††	††	+	††	—	
" 4	10 "	"	15 "	0,232 g	1 Tag	—	††	††	+	††	—	
Ser. III.												
Kaninchen 1	1 Tag	—	10 mg	0,017 g	1/2 Tag	—	††	††	—	††	—	
" 2	4 Monate	jeden 3. Tag	5 "	0,57 g	—	3 Tage	††	††	+	+	+	Fast nur im Coecum
" 3	4 "	jeden 3. Tag	5 "	0,595 g	—	3 Tage	††	††	+	+	+	
Ser. IV.												
Meerschw. 1	1 Tag	—	5 mg	0,0025 g	1 Tag	—	††	††	—	††	—	
" 2	4 Monate	jeden 3. Tag	5 mg später 10 mg	0,216 g	—	3 Tage	††	††	—	+	+	Nur im Coecum
" 3	4 Monate	jeden 3. Tag	5 mg später 10 mg	0,2 g	—	3 Tage	††	††	—	+	+	
Ser. V.												
Kaninchen 1	12 Tage	8 mal in 12 Tagen	10 mg	0,254 g	—	4 Monate	††	††	—	+	—	
" 2	12 "	"	10 "	0,282 g	1 1/2 Tag	—	††	††	—	††	—	
" 3	12 "	"	10 "	0,24 g	—	4 Monate	††	††	—	+	—	
" 4	12 "	"	10 "	0,16 g	—	7 1/2 Mon.	0	+	—	0	—	

1) Bedeutung der Zeichen: †† sehr stark, + mässig stark, 0 nicht vorhanden, — nicht untersucht.

XXII.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium von Prof. L. Lewin in Berlin.

Ueber die Giftwirkungen des Akroleïn.

Ein Beitrag zur Toxikologie der Aldehyde.

Von

L. Lewin.

Der Allylaldehyd ist meines Wissens bisher nicht toxikologisch untersucht worden. Vor einigen Jahren stellte ich wenige Versuche mit einem Präparate an, das ich nach der bisher üblichen Methode aus Glycerin mittels Kaliumhydrosulfat gewonnen hatte. Das so erhaltene Akroleïn war aber so wenig rein, dass ich die Ergebnisse des Thierversuches nicht für beweiskräftig halten konnte.

Durch A. Wohl und L. Neuberg[1]) ist nun kürzlich eine neue Methode der Akroleïndarstellung bekannt gegeben worden, die ein reines Präparat liefert. Glycerin (40 g) und Borsäureanhydrid (15,2 g) werden aus einer Metallretorte rasch destillirt. Es geht ein gelbbraunes Oel über, aus dem durch mehrfache Destillation und Trocknen über Chlorcalcium das reine Akroleïn erhalten wird. Statt des Anhydrids kann man auch krystallisirte Borsäure (333 g) auf Glycerin (500 g) einwirken lassen.

Auf meine Bitte überliess mir Herr Wohl genügende Mengen von Akroleïn, die ich, um ein vollkommen reines Präparat zu verwenden, öfter einer erneuten Destillation für sich und über Chlorcalcium unterwarf. Der Siedepunkt des Akroleïns liegt bei 52,4°. Da sich aus Akroleïn durch Sauerstoffaufnahme die flüssige Akrylsäure bildet, die zwar bei 140° siedet, aber auch wirksam ist, so war deren Elimination geboten.

Das von mir benutzte Akroleïn hatte eine hellgelbe Farbe und löste sich gut in Wasser.

---

1) Wohl und Neuberg, Berichte der Deutsch. chem. Gesellschaft. 1899. S. 1352.



Das Akroleïn erweckt in mehr als einer Beziehung ein Interesse. Ueberall da, wo Fette erhitzt werden, bildet sich dieser Aldehyd. Zu der Zeit, als allgemein die Beleuchtung mit Talgkerzen geschah, wurde oft genug darüber geklagt, dass, besonders durch das Weiterglimmen nach dem Auslöschen, giftige Producte entständen. Ich erinnere mich, Berichte über derartige Vergiftungen in alten Schriften gelesen zu haben, ohne im Augenblick bestimmt angeben zu können, wo sie mitgetheilt wurden.

Auch das Ueberlaufen von Fett in der Küche lässt Akroleïn entstehen.

Vor allem aber kann die Bildung desselben im Gewerbebetriebe für die Arbeiter unter Umständen bedeutungsvoll werden, zumal dann, wenn es chronisch aufgenommen wird. Bei der durch Hitze vorgenommenen Palmölbleiche lässt man das Oel über heisse Platten laufen. Hierbei entstehen Akroleïndämpfe. Sie bilden sich auch bei der Stearinsäurefabrikation, sowie bei der trocknen Destillation von Fetten, besonders bei der Verseifung und der darauffolgenden Dampfdestillation. Das bei der Gewinnung der Stearinsäure aus Talg oder Palmöl abgeschiedene Glycerin unterliegt weiter einem Concentrations- und Reinigungsverfahren und wird in besonderen Raffinerieen bei Luftabschluss mit überhitztem Wasserdampf destillirt. Der bei dem Destillationsverfahren nicht condensirte Theil der Dämpfe enthält flüchtige Fettsäuren und Akroleïn.[1])

Ausser diesen praktischen Gesichtspunkten interessiren die Fragen, wie sich dieser Aldehyd zu seinem Alkohol in der Wirkung auf belebte Wesen stellt, und wie sein toxisches Verhalten im Vergleich zu anderen Aldehyden ist.

I. *Einwirkungen des Akroleïn auf den Menschen.*

Die Berührung des Akroleïn mit der gesunden Haut verändert diese nicht und erzeugt auch keine Empfindungsstörungen. Die Einwirkung auf eine Hautstelle, deren Epidermis verletzt ist, schafft Röthung und ein lebhaftes Gefühl des Brennens, das indessen nicht sehr lange anhält. Dabei ist hervorzuheben, dass das Haftvermögen des Akroleïn an Geweben kein geringes ist. Es ist dies durch seine relativ grosse Flüchtigkeit bedingt, die ein tieferes Eindringen in die Hautschichten veranlasst. Es lässt sich dies leicht

1) Handbuch der prakt. Gewerbehygiene. Herausgegeben von H. Albrecht. 1896. S. 118 und 919.

nachweisen, wenn man z. B. am Handrücken eine Stelle damit befeuchtet und nach wenigen Minuten das nachher zu erwähnende Reagens aufträgt. Die Blaufärbung geht dann, wie man feststellen kann, ziemlich tief in das Gewebe hinein.

Wie diese Substanz die zugänglichen Schleimhäute angreift, habe ich an mir selbst kennen zu lernen reichlich Gelegenheit gehabt. Es tritt, wenn auch nur mässige Mengen in einem Raum verdampft sind, Brennen an der Bindehaut des Auges ein, während Thränenlaufen und acute Reizsymptome anderer zugänglicher Drüsen selbst bei Einwirkung concentrirteren Dampfes bei mir fehlten. Nach dreiwöchentlichem Arbeiten mit diesem Stoff hatte sich jedoch ein nicht geringer Conjunctivalkatarrh herausgebildet. In demselben Umfange entsteht eine Reizung der Mund- und Nasenschleimhaut. An der letzteren empfindet man ein vorübergehendes Stechen, das nicht von irgendwie erheblicher Mehrabsonderung von Nasenschleim gefolgt ist.

Dagegen macht die Aufnahme relativ kleiner Mengen des Akroleïndampfes unangenehme Beschwerden in den Athmungsorganen. Nicht als wenn Husten danach aufträte — ganz selten habe ich einmal denselben wahrgenommen —, sondern weil der eigenthümliche, unangenehm süssliche Dampf ein Gefühl der Völle in den Lungen erzeugt, so dass man gezwungen wird, den Athem zeitweilig anzuhalten. Es ist dieser Zustand nicht mit demjenigen zu vergleichen, der sich einstellt, wenn man genöthigt ist, für kurze Zeit ein irrespirables Gas zu athmen. Hier schliesst sich die Glottis mehr oder minder lange, und dieser Luftabschluss kann Erstickungsgefühl, Cyanose und die weiteren bekannten Folgen der Athmungsbehinderung veranlassen. Den Akroleïndampf dagegen kann man einathmen, aber man hat schon nach ganz kurzer Zeit das Bestreben, nicht mehr oder nur selten zu athmen, weil die Empfindung herrscht, dass die Lungen mit dem fremden Dampfe bis zur Unmöglichkeit ihn wieder auszustossen, angefüllt sind. Trotz dieser unangenehmen Empfindung athmet man weiter und nimmt sehr bald bei irgendwie erheblichen Mengen des Dampfes in der Athmungsluft leichtes Schwindelgefühl, auch wohl etwas Benommensein und stärkeren Blutandrang zum Kopfe wahr.

Ein quälender Katarrh der hinteren Rachenwand, der Kehlkopf- und Bronchialschleimhaut blieben bei mir als erkennbare, lästige Folgen des intimen chronischen Umganges mit dem Akroleïn zurück, und machten mich gegen jede weitere Aufnahme von Akroleïndampf so empfindlich, dass auch sehr kleine Mengen die den ein-

zelnen Schleimhautfunctionen entsprechenden, unangenehmsten acuten Exacerbationen hervorriefen.

Da bei dem Athmen in einem mit Akroleïndampf erfüllten Raume auch immer kleine Mengen verschluckt werden, so ist es nicht verwunderlich, dass Magendrücken und Durchfall auch mit leichten Leibschmerzen entstehen.

Die auf Schleimhäuten und Wunden zustandekommende Reizung hat, wie ich glaube, nicht eine fällende Einwirkung des Akroleïn auf das Gewebseiweiss zur Grundlage, obwohl Eiereiweisslösungen, sowie Blutserum durch Zusatz von reinem Akroleïn wenn auch nur wenig, so doch deutlich erkennbar verändert werden. Es entstehen ganz feine, fadenförmige Gerinnsel in der leicht opalescenten Eiweisslösung. Um die sehr beträchtliche Gewebsreizung zu erklären, müsste die Einwirkung des Akroleïn auf Eiweiss stärker sein.

Dagegen erfährt todtes Blut eine stärkere Veränderung. Setzt man zu frischem Fingerblut einen Tropfen Akroleïn, so verschwinden nach längstens 5—8 Minuten sämmtliche rothe Blutkörperchen und statt deren breitet sich auf der Gesichtsfläche eine gleichmässige, hier und da noch weisse Blutkörperchen erkennenlassende Farbstoffmasse aus. Nach einiger Zeit wird diese blasser, und allenthalben erblickt man dann in ihr zahllose schwarze Punkte.

Eigenthümlich ist die makroskopische und spectroskopische Veränderung des Blutes unter dem Einflusse des Akroleïn. Es wird heller roth, lackfarben. Weder der Methämoglobin- noch der Hämatinstreifen entsteht. Wohl aber zeigen sich nach Zusatz von Schwefelammonium in langsamer Entwickelung in dem Absorptionsbande des Hämoglobin die Streifen des Hämochromogens, die schliesslich von dem Hämoglobinband nur einen leichten Schatten übrig lassen. Ich brauche nicht hinzuzufügen, dass das verwendete Schwefelammonium gut war und wie Vergleichsversuche zeigten, in normalem Blute nur das Hämoglobinband hervorrief, muss aber erwähnen, was zur Erklärung des Entstehens von Hämatin beiträgt, dass das Akroleïn sauer reagirte. Ich habe nicht feststellen können, ob Spuren von Akrylsäure in dem Akroleïn diese Reaction veranlassen, die, wie ich gleich hier sagen kann, nicht im Blute von mit Akroleïn vergifteten Thieren zustandekommt.

Dem Akroleïn kommen nur wenig nachhaltige antiseptische Wirkungen zu. Im offenen Gefässe fault Blut, das mit einer 5procentigen Akroleïnlösung versetzt wurde, schon nach einigen Tagen, im geschlossenen hält es sich etwas länger.

II. Thierversuche.

Die folgenden Versuche sollen nicht nur über die Höhe giftiger, resp. tödtlicher Dosen, sowie über die Symptomatologie der Vergiftung mit Akroleïn bei verschiedener Art der Aufnahme Auskunft geben, sondern auch das Schicksal des Giftes im Thierkörper aufhellen. Die Versuche an Kaltblütern liessen sich in Bezug auf die Forschung nach den Gründen der beobachteten Erscheinungen noch viel weiter ausdehnen. Die Empfindlichkeit, die ich schliesslich für das Akroleïn erwarb, war so gross, dass ich aus Rücksicht auf meine Berufspflichten zuletzt nicht mehr mit dem Stoff arbeiten konnte.

Die Einwirkung des Akroleïn auf Frösche ist eigenthümlich. Nach Einspritzung von 1—5 Tropfen nimmt die Zahl der Herzcontractionen ab. Der Ventrikel, der bisher in jeder Diastole normal mit Blut gespeist wurde, geräth sehr bald in einen Contractionszustand, der zwar zuerst noch einen gewissen Grad von Bewegung gestattet, aber allem Anschein nach im weiteren Verlaufe der Vergiftung das Einströmen von Blut vollkommen verhindert. Arhythmie und peristaltische Bewegungen des Herzens, die nach der Digitalis- oder Ouabaineinwirkung regelmässig eintreten, fehlen hier. Gemeinsam ist aber beiden Vergiftungen die starre Ventrikelcontraction. Sie ist so vollkommen, dass man den geschrumpften Ventrikel schichtweise von der Spitze an abtragen kann, ohne auch nur eine Spur von Blut demselben entweichen zu sehen, während die Vorhöfe davon genug enthalten. Dieser Typus der Herzbeeinflussung ist eigenartig genug, um ihn weiter zu verfolgen. Man thut den Thatsachen keinen Zwang an, wenn man die grobe, directe Reizung des Herzmuskels durch das in ihn gelangte Akroleïn als Ursache seines systolischen Verharrens ansieht.

Die motorische Sphäre leidet sehr bald nach der Einspritzung des Akroleïn. Ist in ein Bein die Injection vorgenommen worden, so wird dieses unmittelbar danach motorisch und sensibel gelähmt. Allmählich werden auch die anderen Gliedmaassen freiwilliger, coordinirter Thätigkeit unfähig; das Thier fällt um oder dreht sich auf den Rücken, und während nach Beibringung von wenigen Tropfen Akroleïn die Reflexerregbarkeit noch lange, wenn auch nicht in vollem Umfange, erhalten ist, machen grössere Mengen derselben schnell ein Ende.

Bei manchen Thieren wird der Leib trommelartig aufgetrieben. Die Athmung setzt ganz aus. Der Tod erfolgt bei kleinen Fröschen nach 10—30 Minuten.



a. Versuche mit subcutaner Beibringung des Akroleïn an Warmblütern.

25. October 1899. Einem Kaninchen (1036 g) wurden **1,0 g** Akroleïn subcutan beigebracht.

Wenige Minuten später streckt sich das Thier hin nnd athmet dyspnoisch mit Maulaufsperren. Die Schnauze, der Naseneingang und die Augen sind geröthet, die Ohrgefässe so mit Blut gefüllt, dass sie reliefartig über der Hautfläche emporragen. Nach 15 Minuten hat die Athmung an Häufigkeit beträchtlich abgenommen. Das Thier liegt mit geschlossenen Augen in einem tief somnolenten Zustand da. Allmählich wird die Athmung wieder sichtbarlich beschwerlich, pfeifend und rasselnd, bei jeder Inspiration werden die Athmungshülfsmuskeln in Anspruch genommen, die Pausen zwischen zwei Athmungen werden immer länger und nach $2^3/_4$ Stunden erfolgt der Tod.

Die Lungen des Thieres weisen Blutungen und Entzündung auf. Der linke Herzventrikel steht in starrster, der rechte in halber Systole still. Die Injectionsstelle ist in weitem Umfange hämorrhagisch entzündet.

1. November 1899. Ein Kaninchen (925 g) erhielt subcutan 0,5 g Akroleïn.

Unmittelbar nach der Einspritzung schreit das Thier.

Nach 3 Minuten: Athmung 132 in der Minute. Wischt sich von Zeit zu Zeit die Schnauze; sitzt sonst mit halbgeschlossenen Augen.

Nach 10 Minuten: Athmungszahl 100. Ohren blutroth. Gefässe prall gefüllt.

Nach 14 Minuten: Athmungszahl 94.

Nach 16 Minuten: Halbliegende Stellung; Kopf herabgesunken, Augen halbgeschlossen.

Nach 25 Minuten: Athmungszahl 110. Die Athmung ist vertieft. Der Kopf ist hintenüber nach dem Nacken gezogen und bewegt sich bei jeder Inspiration mit.

Nach 50 Minuten: Athmungszahl 128. Die Ohrgefässe fangen an abzublassen und weniger gefüllt zu sein.

Nach 1 Stunde: Das Thier lässt sich auf die Seite legen. Die Athmung unverändert. Die Empfindung ist überall erhalten. Die Extremitäten sind paretisch.

Nach $1^1/_2$ Stunden: Athmungszahl 94. Liegt wie ein tief narkotisirtes Thier da.

Nach 2 Stunden: Athmungszahl 70. Macht den fruchtlosen Versuch, sich zu erheben. Legt man das Thier über den Tischrand, dann kann es die schlaff herabhängenden Gliedmaassen nicht nachziehen.

Nach 2 Stunden 20 Minuten: Athmungszahl 56. Schwere Dyspnoe mit Maulaufsperren bei jeder Inspiration.

Nach 2 Stunden 30 Minuten: Die Athmung hat aufgehört dyspnoisch zu sein.

Nach 2 Stunden 40 Minuten: Athmungszahl 40. Athmung flach. Reflexerregbarkeit erhalten.

Nach 2 Stunden 45 Minuten: Von neuem schwere Dyspnoe.

Nach 2 Stunden 50 Minuten: Athmungszahl 9.

Nach 3 Stunden: Tod.

Die Section zeigt die Lungen entzündet, stellenweis mit Blutungen versehen und luftfrei.

22. November 1899. Kaninchen von 860 g Gewicht. Athmungszahl 58. Herzschläge 240.

Subcutane Einspritzung von 0,5 g Akroleïn.

Nach 4 Minuten	Athmung 64.	Herzschläge	240
„ 8 „	„ 96	„	200
„ 12 „	„ 72	„	160
„ 18 „	Athmungsstillstände	„	160
„ 24 „	„	„	200
„ 30 „	Athmung sistirt.	„	152

Section: Hyperämie der Lungen mit Blutungen. Die zuführenden Lungengefässe strotzen von Blut.

2. November 1899. Einem Kaninchen (984 g) werden 0,3 g Akroleïn subcutan injicirt.

Schreien alsbald nach der Injection. Athmungszahl 63.

Nach 10 Minuten: Ohrgefässe stark mit Blut gefüllt. Die Athmung erfolgt kurz, abgesetzt, ruckweise. Die Hinterbeine werden abgestreckt, dann legt sich das Thier platt mit abgestreckten Beinen auf den Bauch. Pupillen auffällig verengt.

Nach 20 Minuten: Athmungszahl 130, unregelmässig.

Nach 40 Minuten: Athmung 54.

Nach 45 Minuten: Athmung 50. Die Ohren sind kalt und blass geworden, ihre Gefässe contrahirt. Das Thier hockt wieder.

Nach $4^3/_4$ Stunden: Kopf und Rumpf neigen sich von Zeit zu Zeit zur Seite, während der Wille das Umfallen verhindert.

Nach 5 Stunden: Athmung 21. Das Thier ist umgefallen. Sein Körper ist kalt. Die Reflexerregbarkeit ist erhalten.

Nach $5^3/_4$ Stunden: Athmung 15. Inspirationen kommen unter Maulaufsperren zu Stande.

Nach 6 Stunden: Tod.

Die Section ergab eine Pneumonie. Die oberen Lungenlappen sind theilweise luftleer.

18. November 1899. Ein Meerschweinchen (584 g) erhält 2,5 g Akroleïn subcutan.

Bald nach der Einspritzung entsteht Unruhe; die Athmung wird beschleunigt. Nach 15 Minuten fällt das Thier um und versucht vergebens, sich aufrecht zu erhalten. Nach 20 Minuten ist die Athmung jagend, die Augen thränen und zeitweilig erscheinen Krampfbewegungen des Kopfes.

Nach 25 Minuten besteht schwere Dyspnoe; Athmung mit Maulaufsperren.

Nach 34 Minuten todt.

Das aus dem Herzen genommene Blut riecht nach Akroleïn. Es reagirt alkalisch und ist spectroskopisch normal. Die Lungen sind hyperämisch. Der Mageninhalt riecht nach Akroleïn.

13. November 1899. Ein Meerschweinchen (562 g) **erhält** 0,1 g Akroleïn in wässriger Lösung subcutan.

Nach 5 Minuten wird die Athmung beschwerlich, die Bewegungsfähigkeit erschwert. Der Hintertheil liegt auf dem Tisch. Die Athmung geht mit einem knarrenden Geräusche vor sich.

Nach 20 Minuten: Die Athmung ist lauter geworden und klingt wie wenn die Luft durch Flüssigkeitsschichten geht. Zähneknirschen und Brechbewegungen.

Nach 40 Minuten: Das Maul wird bei jeder Inspiration weit aufgesperrt, der Kopf nach vorn gestreckt.

Nach 1 Stunde 20 Minuten: Krämpfe. Das Thier fällt um. Grosse Pause zwischen zwei Athmungen.

Nach 1 Stunde 25 Minuten: Tod.

Section: Die Lungen sind schwer entzündet und mit Blutergüssen versehen. Herzstillstand vollkommen.

Wird die Injection intraperitoneal gemacht, so erfolgt bei Kaninchen und Meerschweinchen Herz- und Athmungsstillstand nach wenigen Minuten.

Die reactiven Wirkungen des Akroleïn, wie sie in den vorberichteten Versuchen zu Tage treten, bewegen sich nach zwei Hauptrichtungen. Die örtlichen geben sich durch die katarrhalische Reizung der Augen mit starker Absonderung, sowie durch die hämorrhagische Entzündung kund, die nicht nur am Orte der Beibringung, sondern auch in weiterer Entfernung davon zustandekommt.

Als eine entferntere, resorptive Wirkung können die Abwehrbewegungen angesehen werden, die subjectiv von den Thieren gegen die in die Athmungsorgane eingedrungene Schädlichkeit kundgegeben werden, sowie durch den Leichenbefund, der diese Schädigung genauer erkennen lässt. Es handelt sich um pneumonische Processe, die in schnellem Ansturme nach vorangegangener katarrhalischer Erkrankung sich ausbilden, und die insofern bemerkenswerth sind, als sie durch das mit dem Blute zur Lunge geströmte und nicht direct von aussen in die Luftwege gelangte Gift entstanden sind. Ziemlich gleichzeitig müssen hier die Bronchien und deren entsprechende Alveolarabschnitte entzündet werden und schnell zu Exsudationsvorgängen Anlass geben, worauf die abnormen Athmungsgeräusche hinweisen.[1])

1) Ich verweise besonders auf den Werth dieses Experimentes zur Erforschung der Entwicklung pneumonischer Processe.



Diese Veränderungen erklären schon für sich allein die beobachteten Athmungsstörungen, die im wesentlichen als Dyspnoe und allmähliche Verminderung der Athmungszahl nach einer primären Erhöhung sich darstellen. Die Athmungsinsufficienz wird durch die bekannten Hilfsmittel auszugleichen versucht, die Respirationshilfsmuskeln arbeiten in vollster Kraft, ohne die Widerstände besiegen zu können. So kommt der Augenblick, wo die Versorgung des Blutes mit frischem Sauerstoff so mangelhaft geworden ist, dass Cyanose und Lähmung des Athmungscentrums die Folge sein müssen. Alle Phänomene, die auch sonst innerhalb des Rahmens solcher Vorgänge vorkommen, können hier gesehen werden, einschliesslich der Cheyne-Stokes'schen Athmung.

Trotz der Klarheit des Mechanismus dieser Athmungsstörungen halte ich es für wahrscheinlich, dass auch noch secundäre Einflüsse vom Gehirn aus an ihrer endlichen Gestaltung betheiligt sind. Der ganze Verlauf der Symptome am Athmungsapparat spricht für eine derartige Betheiligung, da die schliesslichen Veränderungen in der Lunge nicht schwer genug sind, um alle Erscheinungen zu begründen.

Funktionsstörungen des Herzens können an den Athmungsstörungen bei Warmblütern nicht betheiligt sein, da das Herz, obschon seine Thätigkeit eine Einbusse erleidet, die Athmung relativ lange überlebt, und noch rhythmische Contractionen bis zu 140 Schlägen in der Minute von demselben geleistet werden, wenn die Athmung bereits ein Ende gefunden hat.

Wie bei manchen anderen Giften, besteht auch bei diesem eine Differenz in der Wirkung auf Warm- und Kaltblüter. Bei den letzteren leidet das Herz zweifellos primär sehr viel stärker als bei Warmblütern.

Die primäre Erweiterung der peripherischen Gefässe, die sich an den Ohren besonders bemerkbar macht, kommt hier unabhängig von der Aenderung der Herzthätigkeit zu Stande. Meiner Auffassung nach entwickelt sie sich bei dem Akroleïn durch das in die Gefässe als solches gelangende Reizmittel. In ähnlicher Weise wie jeder z. B. an die Haut gebrachte überstarke Reiz örtliche Gefässerweiterung veranlasst, kann auch ein entzündungserregendes Mittel von der Heftigkeit des Akroleïns den Gewebsreiz schnell so anwachsen lassen, dass die Gefässmusculatur erschlafft und die Gefässe sich demnach erweitern. Auch andere Stoffe, die ähnlich starke entzündungserregende Eigenschaften besitzen, wie z. B. das Trichlorhydrin, veranlassen die gleiche Einwirkung.[1]).

1) Romensky, Pflüger's Archiv Bd. IV. 1872. S. 565.



b) Aufnahme des Akroleïndampfes durch die Lungen.

18. November 1899. Ein Kaninchen (910 g) athmet unter einer Glocke (22 Liter Inhalt) die Dämpfe von 8 Tropfen Akroleïn ein.

Blinzeln der Augen und Putzen von Nase und Schnauze sind die ersten Reizerscheinungen. Die Athmung ist kaum sichtbar, selten. Nach 15 Minuten legt sich das Thier für eine Zeit platt auf den Leib.

Nach $2^1/_2$ Stunden: Dyspnoe, Durchfall.

Das Thier wird aus der Glocke genommen. Die Athmung geht pfeifend vor sich.

Nach $3^1/_4$ Stunden: Athmung mit Maulaufsperren. Athmungsgeräusche sägend, schnalzend. Zittern des ganzen Körpers bei Bewegungen.

Nach $3^3/_4$ Stunden durch Chloroform getödtet. Die schwere Dyspnoe wird durch die Narkose nicht gemindert. Sehr beträchtliche Mengen Chloroform werden zur Tödtung gebraucht. Trotz der enormen Chloroformdosen athmet das Thier noch etwa 12 Minuten.

6. November 1899. Ein Kaninchen (1080 g) wird unter eine ventilirbare Glocke (22 Liter Inhalt) gesetzt und in diese ein mit 4 Tropfen Akroleïn befeuchtetes Stück Filtrirpapier gehängt.

Die Ohrgefässe füllen sich stark. Die Schnauze wird öfters geputzt, der Kopf hintenüber gehalten. Die Athmung ist unregelmässig; die Inspiration erfolgt in zwei Absätzen.

Nach 10 Minuten: Der Hinterkörper wird in normaler Haltung, der Vorderkörper aufgerichtet, der Kopf hintenüber gelegt, die Augen geschlossen und das Maul offen gehalten.

Nach 16 Minuten sinkt das Thier aus der unnatürlichen Haltung zusammen. Die Vorderbeine gleiten aus, der Kopf fällt noch mehr in den Nacken. Von Zeit zu Zeit erfolgen dyspnoische Inspirationen mit Maulaufsperren. Es folgen 4—5 solcher krampfhafter Inspirationen hintereinander, dann geht die Athmung in dem sehr langsamen Tempo weiter.

Nach 20 Minuten wird das Thier in den Käfig gesetzt. Die Somnolenz dauert fort. Es liegt mit geschlossenen Augen und ausgeglittenen Vorderbeinen da.

Nach 30 Minuten: Der Kopf wird normaler gehalten. Es besteht aber noch Stupor. Die Athmung wird beschleunigter und vertiefter. Zeitweilig hört man bei den Inspirationen ein schnalzendes Geräusch. Die stark gerötheten Augen secerniren reichlich.

Nach $2^1/_2$ Stunden: Das Thier hat seine normale Haltung. Die Ohren sind abgeblasst. Die Inspirationen sind noch beschwerlich.

Am anderen Morgen ist das Thier bis auf eine schnarchende Athmung, die beschwerlich zu Stande kommt, einen starken Nasenkatarrh und Hustenanfälle normal. Allmählich verschwinden diese Symptome.

4. November 1899. Ein Kaninchen (1120 g) athmet unter einer ventilirbaren Glasglocke von 22 Liter Inhalt die Dämpfe von 2 Tropfen Akroleïn ein.



Nach 10 Minuten: Oefteres Blinzeln. Die kaum erkennbaren Athembewegungen erfolgen in grossen Intervallen, zwölfmal in der Minute. Der Kopf ist etwas hintenüber gelegt, die Augen geschlossen. Von Zeit zu Zeit öffnet das Thier die Augen, als wäre es aus dem Schlummer erwacht. Nur selten erfolgt eine spontane Bewegung. Nach einer solchen fällt sofort der Kopf wieder hintenüber und die Augen schliessen sich. Es besteht in diesem scheinbar lethargischen Zustand die Neigung, auf die Seite zu fallen; dieselbe wird aber sofort durch das erhaltene Bewusstsein wieder beseitigt. Schliesslich gleiten die Vorderbeine aus und bleiben in der abnormen Lage. Die Ohrgefässe strotzen von Blut.

Nach 20 Minuten: Athmungszahl 14. Die Inspiration erfolgt in zwei Absätzen. Wären nicht die geringen Athembewegungen, so könnte man das Thier für ein ausgestopftes halten.

Nach 25 Minuten: Athmungszahl 14. Zwischen zwei Athmungen erscheinen jetzt grössere Pausen.

Nach 35 Minuten: Athmungszahl 18. Auf der Höhe der Inspirationen erscheinen Stillstände. Der Kopf liegt vollkommen ohne Krampf im Nacken. Stösst man an die Glocke, so verhält sich das Thier wie ein aus dem Schlafe erwachendes, hält den Kopf für einige Zeit normal, öffnet die Augen, verfällt aber bald wieder in den alten Zustand.

Nach 55 Minuten wird die Glocke aufgehoben. Die Athemzahl steigt und die Haltung wird normal.

Nach 1¼ Stunde: Trotzdem das Thier wieder unter der Glocke athmet, steigt die Athmungszahl auf 44. Von Zeit zu Zeit erzittert das Thier. Die Ohrgefässe sind enger geworden.

Nach 1½ Stunde: Athmung 60, tief.

Nach 3¾ Stunden: Thier aus der Glocke genommen. Athmungszahl 27. Laute, pfeifende Inspirationen unter Vorstrecken des Kopfes.

Nach 4¼ Stunden: Die Dyspnoe hat sich verringert.

Nach 4¾ Stunden: Die Bewegungen erfolgen spontan. Die Athmung ist noch pfeifend.

Noch nach 3 Tagen athmet das Thier schnarchend unter Heben des Kopfes. Allmählich erfolgt Wiederherstellung.

Auch die Aufnahme des Akroleïns durch die Athmungsorgane lässt den eigenthümlichen Giftcharakter dieser Substanz erkennen. Reizung der Luftwege bis zur Entzündung und die von dieser Einwirkung abhängigen Symptome beherrschen das Vergiftungsbild. Bemerkenswerth ist gegenüber andersartiger Beibringung des Giftes die ökonomische Einschränkung der Athmung, die wohl vom Willen abhängt. Menschen, die gezwungen sind, in einer ihnen unangenehmen Atmosphäre zu athmen, thun das Gleiche, ohne es doch dahin bringen zu können, fast minutenlang apnoische Pausen zu machen. Die Unterschiede in den Athmungszahlen der Thiere, bei denen vom Blute aus unerbittlich die Lungen von dem Gifte, resp. dessen Dampf überschwemmt werden und denjenigen, die den Dampf in der Athemluft aufnehmen, sind zu gross, um nicht Beach-

tung zu verdienen. Trotzdem ist das endliche Resultat, die Dyspnoe und die Lungenentzündung, das gleiche.

Mehr aber noch als bei den mit subcutanen Injectionen behandelten Thieren treten hier narkotische Symptome auf. Es wäre irrthümlich, dieselben auf die Athmungsstörungen zurückführen zu wollen. Die Erstickungsnarkose macht sich immer nur dann erst bemerkbar, wenn die Dyspnoe einen hohen Grad erreicht hat, während der Somnolenzzustand nach Akroleïneinathmung sich schnell einstellt. Derselbe ist unabhängig von der Aenderung in der Athmung und kommt durch eine directe Einwirkung auf das Grosshirn zu Stande. Dies geht auch aus Versuchen an Fröschen hervor, bei denen die Störungen im Centralnervensystem nach grossen Dosen sich so jäh entwickeln, dass von einem Zusammenhange derselben mit der Athmung — falls sich überhaupt ein solcher bei Fröschen constatiren liesse — nicht die Rede sein kann. Dem gleichen Angriffspunkte des Akroleïn entstammen auch die beim Frosch schweren, bei Warmblütern nur leichteren motorischen Störungen.

Dass die chronische Vergiftung mit Akroleïn noch anderweitige Symptome, z. B. seitens der Nieren, erzeugen kann, ist nach dem bisher Mitgetheilten selbstverständlich.

c. Untersuchungen über das Schicksal des Akroleïn im Thierkörper.

Die Voraussetzung für die im Vorstehenden gegebene Erklärung der wichtigsten Vergiftungssymptome ist das Hineingelangen des Akroleïn als solches in die Blutbahn und von da aus besonders in die Lungen. Es musste demnach der objective Nachweis des Akroleïn in der Exhalationsluft geführt werden. Subjectiv nimmt man den so eigenthümlichen Geruch ziemlich schnell nach der Einspritzung wahr, und auch das Blut lässt ihn erkennen.

In erster Reihe war daran zu denken, Thiere in eine ammoniakalische Silberlösung ausathmen zu lassen. Von Tollens wurde eine solche als besonders empfindliches Reagens auf Aldehyd angegeben. Das Akroleïn als Allylaldehyd reagirt nicht so empfindlich wie Aethylaldehyd, aber die Fähigkeit, den Silberspiegel zu erzeugen, besitzt es auch, wenn grössere Mengen davon mit der Tollens'schen Silberlösung zusammenkommen.

23. November 1899. Ein tracheotomirtes Kaninchen athmet durch Müller'sche Ventile. Die Exspirationsflasche ist mit einer ammoniakalischen Silberlösung beschickt.

Nach 15 Minuten langem Athmen ist eine Gelbfärbung der Lösung ohne jede Abscheidung erfolgt.

Subcutane Einspritzung von 0,5 g Akroleïn. Nach 35 Minuten findet sich in der Flasche eine graubläuliche Abscheidung. Aber kein Spiegel.

Nach 37 Minuten stirbt das Thier.

8. November 1899. Ein tracheotomirtes Kaninchen athmet durch Müller'sche Ventile. Die Exspirationsflasche ist mit einer Silbernitratlösung beschickt. Subcutane Einspritzung von 0,5 g Akroleïn.

Nach 1 Stunde finden sich in der Silberlösung feine schwarze Flocken, doch keinerlei Andeutung von Spiegel.

Der Tod erfolgt 4 Stunden nach dem Einsetzen des Thieres in den Käfig unter schwerer Dyspnoe.

Der Reductionsvorgang in der Silberlösung kann nicht als zuverlässige Reaction auf Akroleïn angesehen werden.

Als nicht fein genug für meine Zwecke erwies sich auch die Reaction von Schiff mit fuchsinschwefliger Säure und die Reaction auf Aldehyde und Ketone mit Meta-Diaminen.[1])

Die von Simon[2]) beschriebene, angeblich ausschliesslich für Acetaldehyd gültige Reaction (Blaufärbung durch wässerige Trimethylaminlösung und fast farblose Nitroprussidnatriumlösung) tritt mit reinem Trimethylamin überhaupt nicht in der geschilderten Weise ein, da mit kleinen Mengen Aldehyd die Färbung rosaviolett, mit grossen roth wird, ebenso wie mit Akroleïn. Die Empfindlichkeit der Reaction erwies sich überdies als so wenig belangreich, dass sie für die vorliegenden Versuche nicht ausreichte.

Es gelang mir eine Reaction ausfindig zu machen, die dem Akroleïn und einigen anderen Aldehyden gemeinsam ist.[3]).

Mischt man auf einem Tiegeldeckel einen Tropfen Piperidin mit einem Tropfen einer Nitroprussidnatriumlösung und fügt auch nur eine Spur Akroleïn oder einer Akroleïnlösung hinzu, sô entsteht je nach der Menge des Akroleïn eine in der Intensität verschiedene Blaufärbung von der Nüance des schönsten Enzianblaues, die durch Zusatz von Eisessig in Blaugrün und durch Ammoniak in Violett übergeht.

1) v. Bittó, Zeitschr. f. analytische Chemie Bd. XXXVI. 1897. S. 369.

2) L. Simon, Comptes rend. de l'Académ. des sciences T. GXXV. 1897. p. 1105.

3) Berichte der Deutsch. chem. Gesellschaft Jahrg. XXXII. Heft 17. 1899. S. 3388.



Die Empfindlichkeitsgrenze dieser Reaction ist in einer Verdünnung des Akroleïns von 1:2500 Wasser noch nicht erreicht, während sie beim Aethylaldehyd noch weit über 1:10000 Wasser liegt. Das Piperidin lässt sich in dem Reagens durch Dimethylamin ersetzen, doch wird das Reagens dadurch weniger empfindlich. Die Gebrauchsfähigkeit dieses Reagens für den Nachweis des Akroleïns in der Exspirationsluft beweisen die folgenden Versuche:

13. November 1899. Ein tracheotomirtes Kaninchen athmet durch Ventile. Die Exspirationsflasche ist mit sehr wenig Piperidin und Nitroprussidnatriumlösung beschickt.

Einspritzung von 0,08 g Akroleïn.

Nach 20 Minuten ist das vorgelegte Reagens missfarbig grünlich blau geworden. Auf Zusatz von Eisessig zu einem Tropfen dieses Reagens entsteht eine schön grüne, charakteristische Farbe.

Auch nach 40 Minuten hat sich das Reagens nicht weiter verändert.

Nach 45 Min. erneute Einspritzung von 0,08 g Akroleïn.

Leitet man wenige Minuten später den Exspirationsstrom gegen einen mit dem Reagens befeuchteten Tiegeldeckel, so entsteht an den dünn befeuchteten Stellen eine Blaufärbung.

Nach 55 Min. Einspritzung von 0,2 g reinen Akroleïns.

Nach 2 Stunden ist die Vorlage tief blau gefärbt.

Das Thier endet nach weiteren $1^3/_4$ Stunden unter schwerer Dyspnoe.

10. November 1899. Einem tracheotomirten Kaninchen, das in eine mit dem Piperidinreagens beschickte Flasche exspirirt, werden 0,02 g Akroleïn in Lösung subcutan injicirt.

Das Reagens ändert sich in 25 Minuten nicht.

Nach 30 Minuten wird 0,5 g reines Akroleïn injicirt.

Nach weiteren 15 Minuten ist das Reagens röthlich violett. Leitet man den Exspirationsstrom gegen einen mit dem Reagens befeuchteten Tiegeldeckel, so entsteht ein bläulicher Farbenton.

Nach $1^1/_4$ Stunden ist die Vorlage blauviolett gefärbt.

Nach $1^1/_2$ Stunden erfolgt der Tod.

In der Lunge ist keine Entzündung, keine Blutung.

Weder in einer kleinen Blutprobe, noch den Lungen und dem Gehirn konnte durch das Piperidinreagens Akroleïn nachgewiesen werden.

20. November 1899. Einem tracheotomirten, in eine mit dem Piperidinreagens versehene Flasche exspirirenden Thiere wird 1,0 g Akroleïn subcutan injicirt.

Nach 20 Minuten ist das Reagens rein blau gefärbt. Die Intensität der Färbung wächst von Minute zu Minute. Das Thier hat neben Dyspnoe diarrhoische Entleerungen.

Die Exspirationsluft reagirte in dem letzten Versuche nicht sauer. Ein feuchtes Stück blaues Lakmuspapier, das

in das zur Exspirationsflasche führende Rohr eingelegt war, blieb unverändert. Wenn Akrylsäure sich gebildet hätte, so würde sie sich durch Beeinflussung des Lakmuspapieres haben kundgeben müssen.

Das Akroleïn wird somit unverändert durch die Lungen ausgeschieden. Es ist selbstverständlich nicht ausgeschlossen, dass mit einem Theile desselben Veränderungen innerhalb des Thierkörpers zustande kommen.

Schlussbetrachtungen.

Die vorstehenden Mittheilungen zeigen zuvörderst die nicht geringe und eigenartige Giftigkeit des Akroleïn. Aus den mitgetheilten und anderen Versuchen berechnet sich die tödtliche Dosis auf 0,15 bis 0,2 g pro Kilo Thier. Die giftige Dosis liegt viel niedriger. Die Individualität scheint einen nicht unbedeutenden Einfluss auf den Verlauf der Vergiftung zu besitzen, da es schliesslich von der Widerstandsfähigkeit der Luftwege abhängt, ob Wiederherstellung erfolgt. Dass diese auch bei Thieren in relativ weiten Grenzen schwankt, weiss ich seit langer Zeit. Diese Widerstandsfähigkeit oder ihr Gegentheil machen sich sowohl bei dem acuten Ansturm des Giftes als auch bei dessen Nachwirkungen bemerkbar.

Ein besonderes Interesse hat noch die Frage, welche toxikologische Stellung das Akroleïn zu anderen Aldehyden und zu seinen nächsten Verwandten in der Reihe der einwerthigen Verbindungen dreiwerthiger Alkoholradicale einnimmt.

Die Fähigkeit, örtliche Schleimhäute zu reizen, kommt den niederen und mittleren Gliedern der Aldehyde in besonderem Maasse zu. Der Methylaldehyd coagulirt das Gewebseiweiss und erzeugt dadurch unangenehme Reiz- und Entzündungszustände. Der Paraformaldehyd, obschon krystallinisch, wirkt wie der Formaldehyd. Der Aethylaldehyd ätzt Schleimhäute und seine polymere Modification, der Paraldehyd, ermangelt dieser Eigenschaft nicht. Der Trichloraldehyd verätzt lebendes Eiweiss. Der Propylaldehyd reizt, wie ich an mir selbst erfuhr, die Mundschleimhaut energisch. Das Gleiche kann ich von dem Isobutylaldehyd aussagen. Der Allylaldehyd nimmt insofern eine besondere Stellung ein, als er, ohne erkennbar das Gewebseiweiss chemisch zu alteriren, doch biologisch Veränderungen hervorruft, die denjenigen nahestehen, oder sie gar noch übertreffen, die der Formaldehyd veranlasst.

In nur sehr geringem Umfange vermögen die höheren Aldehyde, wie z. B. Benzaldehyd, Salicylaldehyd u. a., Reizwirkungen an Geweben zu erzeugen.

Die Reizwirkungen des Akroleïn, sowie seine cerebralen Wirkungen stehen andererseits auch in einem gewissen Zusammenhange mit dem Allylalkohol. Das Verhältniss scheint mir, allgemein betrachtet, ein ähnliches zu sein, wie es zwischen dem Aethylaldehyd und dem Aethylalkohol besteht.

Der Allylalkohol besitzt nicht die rauschartige Wirkung der Alkohole, dafür aber intensive Reizwirkungen an Schleimhäuten [1]), die sehr viel Aehnlichkeit mit denen des Akroleïn haben. Hier wie dort Gefässerweiterung mit Sinken des Blutdruckes und Störungen der Athmung, die den gleichen Verlauf haben. Was ich selbst von Wirkungen des Allylalkohol gesehen habe, hat mir nicht die Ueberzeugung beibringen können, dass diesem ungesättigten Alkohol narkotische Wirkungen fehlen. Sie sind noch stärker ausgeprägt als die des Akroleïn — bei diesem aber schon sehr gut erkennbar. Eine cerebrale Wirkungsdifferenz zwischen beiden Stoffen fällt in die Augen: der Allylalkohol macht Krämpfe, das Akroleïn nicht.

Die Vermuthung könnte noch gehegt werden, dass das Akroleïn nicht als solches, sondern durch die allmähliche partielle Umwandlung in Akrylsäure wirkt, die infolge ihres hohen Siedepunktes also schwer aus dem Organismus abdampft und eine Alkalientziehung des Blutes veranlasst. An der Möglichkeit der Bildung dieser Säure ist nicht zu zweifeln. Zur Feststellung müssten alkalimetrische Blutuntersuchungen angestellt werden. Aber schon ohne diese lässt sich erschliessen, dass die eigenartigen Akroleïnsymptome nicht von einer Alkaliverminderung abhängen können. Die Akrylsäure an sich ist auch nicht imstande, die Symptomatologie der Akroleïnvergiftung zu erzeugen, obschon sie örtliche Reizwirkungen besitzt.

---

1) Miessner, Berliner klin. Wochenschrift 1891. S. 819.

XXIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität zu Kopenhagen.

Ueber die Wirkung des Coffeïns und des Theobromins auf das Herz.

(Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Gifte auf das isolirte Säugethierherz II.)

Von

Dr. **Johannes Bock,**
Privatdocent und Assistent des Institutes.

(Mit 4 Curven.)

Schon seit langem war man auf die auffälligen Wirkungen aufmerksam geworden, welche das Coffeïn und die coffeïnhaltigen Pflanzenstoffe auf das Circulationssystem ausüben. Infolgedessen liegen eine Reihe experimenteller Untersuchungen vor, durch die man sich Klarheit darüber zu verschaffen suchte, wie das Coffeïn auf das Herz und auf das Gefässsystem wirkt. Das dem Coffeïn mit Bezug auf seine chemische Constitution nahestehende Theobromin dagegen ist nur verhältnissmässig wenig in dieser Richtung untersucht worden.

Untersuchungen über die Wirkung des Coffeïns auf das Herz sind sowohl an Kaltblütern (Fröschen) als an Warmblütern angestellt worden. Was die Wirkung des Coffeïns auf das Froschherz betrifft, so scheinen die meisten Autoren (Voit[1]), Johannsen[2]), Wagner[3])) darin einig zu sein, dass anfangs erhöhte Pulsfrequenz, darauf langsamere Frequenz als die normale eintritt. Wagner meint, mittels Inspection festgestellt zu haben, dass die Energie der Herzcontractionen zunimmt. Dreser[4]) fand, dass das Coffeïn eine Erhöhung der absoluten Kraft des Herzens hervorruft.

---

1) Voit, Untersuchungen über die Wirkungen des Kochsalzes, des Kaffees u. s. w. München 1860.

2) Johannsen, Ueber die Wirkungen des Kaffeïn. Dissert. Dorpat 1869.

3) Wagner, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Coffeïns auf Herz und Gefässapparat. Dissert. Berlin 1885.

4) Dreser, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXIV. S. 233.



Inbetreff der Verhältnisse bei Warmblütern sind von Leven[1]), Johannsen, Aubert[2]) und Wagner Untersuchungen über die Wirkung des Coffeïns an Kaninchen, Katzen und Hunden angestellt worden. Sämmtliche genannte Forscher geben an, dass subcutane oder intravenöse Injection von Coffeïn eine Erhöhung der Pulsfrequenz hervorruft. Diese Erhöhung entsteht ebenfalls, wie Johannsen (l. c.) nachwies, bei atropinisirten Thieren und bei Thieren, denen die N. vagi durchschnitten waren. Die Frequenzerhöhung kann also nicht von einer Lähmung des nervösen Hemmungsapparates des Herzens herrühren. Mit Bezug auf den Blutdruck widersprechen sich die Angaben. Leven und Wagner beobachteten erhöhten Blutdruck nach Coffeïninjection, Aubert dagegen fand unter diesen Umständen den Blutdruck vermindert. Vor kurzem theilte Hedbom[3]) Versuche über die Wirkungen des Coffeïns auf ausgeschnittene Säugethierherzen mit. Diese wurden dadurch zum Schlagen gebracht, dass man — nach Langendorff's Verfahren — Blut unter Druck durch die Aa. coronariae leitete. Diese Versuche werden unten näher besprochen werden.

Mit Bezug auf die Wirkung des Theobromins auf das Herz finden sich Untersuchungen von v. Schroeder[4]), Cohnstein[5]) und Thomas[6]). v. Schroeder injicirte zweien mittels Chloral betäubten Kaninchen 2—4 cg Theobromin in die Vena jugularis. In beiden Fällen zeigte sich ein Sinken des Blutdruckes, das jedoch nicht sehr bedeutend war, und das in einem Versuche nach später folgenden Theobromininjectionen nicht weiter zunahm. Cohnstein stellte an nicht narkotisirten Katzen 2 Versuche an, indem er eine Diuretinlösung in den Ventrikel injicirte und den Blutdruck mass. Die Diuretininjection wurde während des Versuches mehrmals wiederholt. Der Blutdruck veränderte sich nur wenig im Laufe von 1½ bis 2 Stunden — in dem einen Falle sank er von 149 auf 128 mm, im anderen von 136 auf 118 mm. Es waren im ganzen 90, bezw. 180 cg Theobromin injicirt worden. Schliesslich injicirte Thomas intravenös eine Lösung von Theobromin (siehe unten) an chloroformirten oder ätherisirten Hunden und Kaninchen. Er giebt an, dass Dosen

1) Leven, Archives de physiologie normale et pathologique, Tome I. 1868. p. 179.

2) Aubert, Pflüger's Archiv Bd. V. S. 589. 1872.

3) Hedbom, Skandinavisches Archiv für Physiologie Bd. IX. S. 1. 1899.

4) v. Schroeder, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXIV. S. 101.

5) Cohnstein, Berliner klin. Wochenschrift 1893. S. 91.

6) Thomas, Bulletin général de thérapeutique Tome CXXXVII. S. 492. 1899.

bis 35 mg Theobromin pro Kilogramm keinen Einfluss auf den arteriellen Druck haben, wogegen grössere Dosen ebenso wie grosse Coffeïngaben wirken, d. h. unregelmässige Herzaction, Pulsarhythmie und Sinken des Druckes erzeugen.

Die hier angeführten Versuche stimmen also in betreff der durch Coffeïn und Theobromin hervorgerufenen Veränderungen der Pulsfrequenz und des Blutdruckes ganz gut miteinander überein. Dagegen geben weder die erwähnten Versuche, noch das grosse klinische Material, das über die Wirkung dieser Stoffe auf Menschen vorliegt, irgend einen sicheren Aufschluss über den Angriffspunkt dieser Gifte, d. h. über denjenigen Ort im Organismus, an welchem sie die Wirkungen entfalten, deren Aeusserungen die Veränderungen des Blutdruckes und der Pulsfrequenz sind. Aehnliche Veränderungen des Blutdruckes und der Pulsfrequenz lassen sich nämlich auf mehreren verschiedenen Wegen hervorrufen. So werden sowohl durch directe Einwirkung auf das Herz als durch Einwirkung auf die herzregulirenden Centren des Centralnervensystems, wie ferner auch durch Einwirkungen vasomotorischer Natur, die eine Aenderung des Widerstandes im Gefässsysteme herbeiführen, Erscheinungen eintreten, die einander völlig ähnlich sind, während es sehr schwer oder unmöglich zu entscheiden sein kann, welcher dieser Factoren sich geltend macht, oder ob mehrere gleichzeitig wirken, um das beobachtete Resultat hervorzubringen.

Um ein klares Bild von der Wirkung der erwähnten Stoffe auf das Herz zu erhalten, ohne dass andere Momente zur Geltung gelangten, wandte ich die von mir[1]) angegebene Methode an, bei welcher der Kreislauf nur durch Herz und Lungen stattfindet, und das linke Herz gegen einen constanten, mechanischen Widerstand arbeitet. Da ich an der Methode keine Veränderungen vorgenommen habe, werde ich rücksichtlich derselben nur auf meine frühere Abhandlung verweisen. Zu den Versuchen wandte ich Kaninchen von 2—3 kg Körpergewicht an. Die Thiere wurden wie früher mittels Urethan betäubt. Im Versuche VI unterband ich — nachdem der Kreislauf durch Herz und Lungen zustande gebracht worden war — die Vena cava inf. zwischen der Leber und dem Diaphragma. Der Versuch verlief ganz wie die anderen Versuche und zeigt also — wie ich bereits in meiner vorigen Abhandlung äusserte —, dass das Blut bei dem während des Versuches in der Vena cava stattfinden-

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLI. S. 158. 1898. Arbeit aus dem pharmakologischen Laboratorium zu Strassburg.

den niedrigen Drucke nicht in die Unterleibsorgane zurückströmt und sich in diesen anhäuft. Ebensowenig wie bei meinen früheren Versuchen habe ich nach der Injection der hier besprochenen Gifte eine Erhöhung des Druckes in den Venen beobachtet. Ich schliesse hieraus, dass das rechte Herz stets im stande war, diejenige Blutmenge, die es durch den eingeschalteten Widerstand hindurch aus dem linken Herzen erhalten hatte, durch die Lungen wieder in letzteres zurückzubefördern. Der Blutdruck wurde auf fortlaufendes Papier aufgezeichnet, und ich liess das Kymographion während des ganzen Versuches arbeiten, so dass ich später für jeden Augenblick den Blutdruck und die Pulsfrequenz anzugeben vermochte. Ich habe — wo nichts anderes angegeben wird — nur solche Versuche benutzt, bei welchen das Herz vor der Injection der untersuchten Stoffe völlig regelmässig arbeitete und der Blutdruck constant war — wie die beigefügten Zeichnungen erweisen. Man wird sehen, dass der Blutdruck sich an diesen regelmässigen Curven mit grosser Genauigkeit messen lässt.

Bei den Versuchen mit Coffeïn bediente ich mich einer Lösung von $^1/_2$—1 Proc. dieses Stoffes in Wasser oder in 0,7 procent. Chlornatrium. Die Versuche mit Theobromin wurden theils mittels des leicht löslichen Diuretins (Theobrominum natrio-salicylicum enthält 48 Proc. Theobromin), theils mittels einer nach Thomas'[1]) Angabe dargestellten Lösung unternommen.

Das bei einem Theil der Versuche benutzte Strophanthin wurde von mir selbst wesentlich nach der von Thoms[2]) angegebenen Darstellungsweise bereitet. Zur Darstellung benutzte ich die Samen des Strophanthus Kombé. Die bei drei verschiedenen Darstellungen gewonnenen Präparate[3]) zeigten alle die gleiche Giftigkeit, indem die tödtliche Dosis pro 100 g Ratte bei intraperitonealer Injection 2,2 mg betrug.

Bei den folgenden Versuchen findet sich für jede halbe Minute die Anzahl der Herzcontractionen (die Pulsfrequenz) und die Mittel-

1) l. c. Man löst das Theobromin in Natron auf und stumpft den Ueberschuss von Natron mit Salzsäure bis zu schwach alkalischer Reaction ab; die Lösung muss unmittelbar vor dem Gebrauche dargestellt werden, da sie sich beim Hinstehen sehr schnell zersetzt.

2) Thoms, Berichte der Deutsch. chem. Gesellschaft 1898. S. 271.

3) Zwei Handelspräparate des Strophanthins — von Gehe und von Merck — erwiesen sich beide als gleich wirksam, indem die tödtliche Dosis 6 mg pro 100 g Ratte bei intraperitonealer Injection betrug. Diese Präparate wirkten also weit schwächer als die von mir dargestellten.

zahl des Blutdruckes während dieses Zeitraumes angegeben. Um Wiederholung zu vermeiden, bemerke ich hier, dass überall im folgenden, wo Werthe für die Pulsfrequenz angeführt sind, die Anzahl der Herzcontractionen während einer halben Minute zu verstehen ist.

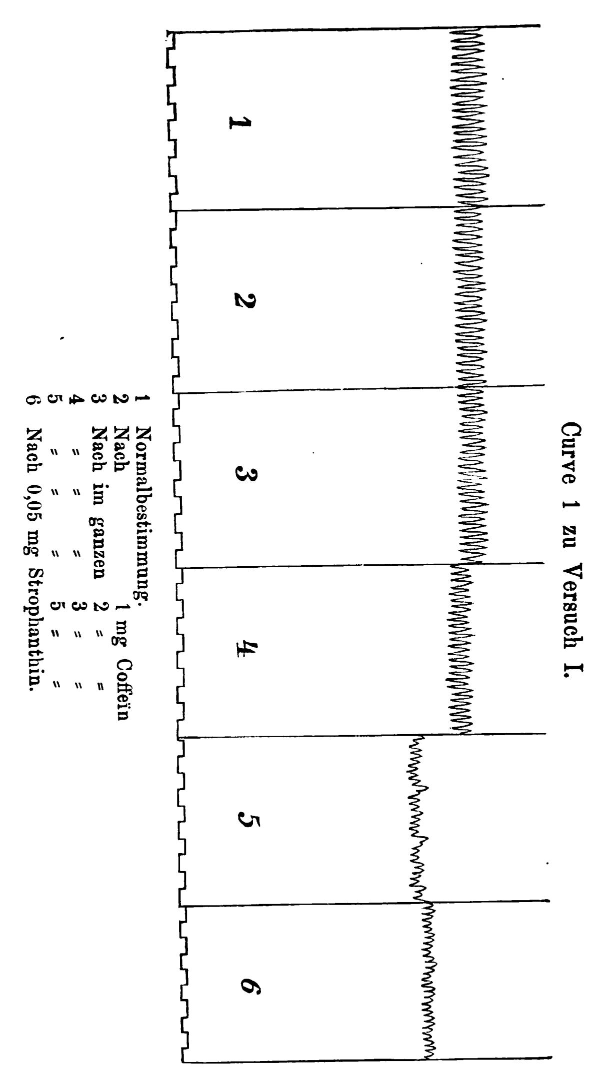
Versuche mit Coffeïn.

Versuch I. Kaninchen. Gewicht 2200 g. Die Aorta wurde 20′ vor Anfang der Messungen unterbunden.

	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm	
0′—0′30″	70	100	
0′30″—1′	70	100	
1′—1′30″	70	100	
1′30″—2′	69	100	
2′—2′30″	70	100	2′—2′20″ 1 mg Coffeïn injicirt.
2′30″—3′	71	100	
3′—3′30″	72	99	
3′30″—4′	72	99	
4′—4′30″	73	99	3′55″—4′5″ 1 mg Coffeïn injicirt.
4′30″—5′	74	99	
5′—5′30″	75	98	
5′30″—6′	74	98	5′45″—6′5″ 1 mg Coffeïn injicirt.
6′—6′30″	75	98	
6′30″—7′	76	95	
7′—7′30″	76	94	
7′30″—8′	77	93	
8′—8′30″	76	93	8′—8′40″ 2 mg Coffeïn injicirt.
8′30″—9′	77	89	
9′—9′30″	79	80	
9′30″—10′	78	78	
10′—10′30″	79	76	
10′30″—11′	80	76	
11′—11′30″	79	76	
11′30″—12′	78	76	11′40″—12′10″ 0,05 mg Strophanthin inj.
12′—12′30″	79	76	
12′30″—13′	79	77	
13′—13′30″	79	80	
13′30″—14′	78	77	
14′—14′30″	78	75	
14′30″—15′	78	75	
15′—15′30″	77	75	15′10″—15′40″ 0,05 mg Strophanthin inj.
15′30″—16′	77	75	
16′—16′30″	76	73	
16′30″—17′	77	72	
17′—17′30″	75	70	
17′30″—18′	74	67	17′40″—18′ 0,05 mg Strophanthin injicirt.

18′21″ plötzliches Sinken des Blutdruckes, darauf höchst unregelmässige Herzbewegungen. 19′5″ stand das Herz still.





Curve 1 zu Versuch I.

Versuch II. Kaninchen. Gewicht 2320 g. Die Aorta wurde 10′ vor Anfang der Messungen unterbunden.

	Puls-frequenz	Blutdruck in mm	
0′—0′ 30″	57	100	
0′ 30″—1′	57	100	
1′—1′ 30″	56	100	
1′ 30″—2′	57	100	
2′—2′ 30″	57	100	2′—2′ 35″ 2 mg Coffeïn injicirt.

	Puls-frequenz	Blutdruck in mm	
2′ 30″ – 3′	58	103	
3′—3′ 30″	60	103	
3′ 30″—4′	61	104	3′ 40″—4′ 10″ 2 mg Coffeïn injicirt.
4′—4′ 30″	62	102	
4′ 30″—5′	64	94	
5′—5′ 30″	64	93	
5′ 30″—6′	63	93	
6′—6′ 30″	65	94	
6′ 30″—7′	64	93	
7′—7′ 30″	65	94	
7′ 30″—8′	64	94	
8′—8′ 30″	65	94	8′ 20″ – 9′ 2 mg Coffeïn injicirt.
8′ 30″—9′	65	94	
9′—9′ 30″	74	90	
9′ 30″—10′	81	85	
10′—10′ 30″	81	83	
10′ 30″—11′	81	82	
11′—11′ 30″	81	82	11′ 20″ – 11′ 50″ 2 mg Coffeïn injicirt.
11′ 30″—12′	83	81	
12′ – 12′ 30″	88	71	
12′ 30″—13′	87	68	
13′ – 13′ 30″	86	66	
13′ 30″—14′	88	66	
14′—14′ 30″	87	65	
14′ 30″—15′	87	65	14′ 30″—14′50″ 0,05 mg Strophanthin inj.
15′—15′ 30″	87	65	
15′ 30″—16′	88	65	
16′—16′ 30″	90	66	
16′ 30″—17′	92	69	
17′—17′ 30″	89	72	
17′ 30″— 18′	92	74	
18′—18′ 30″	92	77	
18′ 30″—19′	93	73	
19′—19′ 30″	91	71	
19′ 30″—20′	89	69	
20′ – 20′ 30″	88	64	
20′ 30″ – 21′	87	60	
21′—21′ 30″	84	55	
21′ 30″—22′	83	53	
22′—22′ 30″	81	53	22′ 5″—22′ 30″ 0,05 mg Strophanthin inj.
22′ 30″—23′	80	49	

Hierauf sank der Blutdruck stark; 23′50″ stand das Herz still.

Versuch III. Kaninchen. Gewicht 2070 g. Die Aorta wurde 20′ vor Anfang der Messungen unterbunden.

	Puls-frequenz	Blutdruck in mm	
0′—0′ 30″	87	111	
0′ 30″—1′	88	111	
1′—1′ 30″	87	111	
1′ 30″—2′	87	111	
2′—2′ 30″	88	111	2′—2′ 15″ 0,5 mg Coffeïn injicirt.
2′ 30″—3′	89	112	

	Puls-frequenz	Blutdruck in mm	
3'—3' 30"	89	112	3' 5"—3' 20" 0,5 mg Coffeïn injicirt.
3' 30"—4'	90	112	
4'—4' 30"	91	113	
4' 30"—5'	92	113	4' 40"—5' 5" 1 mg Coffeïn injicirt.
5'—5' 30"	93	113	
5' 30"—6'	94	113	
6'—6' 30"	95	113	6' 20"—6' 40" 1 mg Coffeïn injicirt.
6' 30"—7'	97	111	
7'—7' 30"	97	109	
7' 30"—8'	98	110	
8'—8' 30"	100	110	8' 5"—8' 30" 1 mg Coffeïn injicirt.
8' 30"—9'	99	105	
9'—9' 30"	101	104	
9' 30"—10'	102	104	9' 50"—10' 5" 1 mg Coffeïn injicirt.
10'—10' 30"	102	98	
10' 30"—11'	102	95	
11'—11' 30"	103	95	

Die Injection von 2 mg Coffeïn erzeugte hierauf ein Sinken des Blutdruckes und zugleich eine stark unregelmässige Herzaction; die weitere Injection von 2 mg Coffeïn rief starke Herzarhythmie hervor. Nach Injection von 0,05 mg Strophanthin wurde die Herzaction regelmässig, ohne dass sich der Blutdruck änderte, eine wiederholte Injection von 0,05 mg Strophanthin bewirkte indes im Laufe kurzer Zeit Stillstand des Herzens.

Versuch IV. Kaninchen. Gewicht 1920 g. Die Aorta wurde 20' vor Anfang der Messungen unterbunden.

	Puls-frequenz	Blutdruck in mm	
0'—0' 30"	77	66	
0' 30"—1'	76	65	
1'—1' 30"	77	64	
1' 30"—2'	77	64	
2'—2' 30"	77	64	2'—2' 15" 0,5 mg Coffeïn injicirt.
2' 30"—3'	77	64	
3'—3' 30"	77	63	3' 25"—3' 40" 0,5 mg Coffeïn injicirt.
3' 30"—4'	78	63	
4'—4' 30"	78	62	
4' 30"—5'	80	62	
5'—5' 30"	79	62	5' 15"—5' 40" 1 mg Coffeïn injicirt.
5' 30"—6'	80	63	
6'—6' 30"	81	63	
6' 30"—7'	82	64	
7'—7' 30"	82	64	7' 20"—7' 50" 2 mg Coffeïn injicirt.
7' 30"—8'	83	64	
8'—8' 30"	85	64	
8' 30"—9'	85	64	
9'—9' 30"	86	64	
9' 30"—10'	86	64	9' 40"—10' 3 mg Coffeïn injicirt.
10'—10' 30"	87	64	
10' 30"—11'	88	63	
11'—11' 30"	88	62	11' 10"—11' 40" 3 mg Coffeïn injicirt.

	Puls-frequenz	Blutdruck in mm	
11′ 30″—12′	96	61	
12′—12′ 30″	102	60	
12′ 30″—13′	102	60	
13′—13′ 30″	100	60	
13′ 30″—14′	101	60	13′ 30″—13′ 50″ 2 mg Coffeïn injicirt.
14′—14′ 30″	105	56	
14′ 30″—15′	104	55	
15′—15′ 30″	105	55	15′—15′ 20″ 2 mg Coffeïn injicirt.
15′ 30″—16′	107	52	
16′—16′ 30″	107	51	
16′ 30″—17′	106	50	
17′—17′ 30″	107	50	

Die Injection von 0,05 mg Strophanthin bewirkte eine Erhöhung des Blutdruckes um 1 mm, während die Pulsfrequenz unverändert blieb. Nach weiterer Injection von 0,05 mg Strophanthin wurde die Herzaction unregelmässig und der Blutdruck sank. Kurz darauf stand das Herz still.

Versuch V. Kaninchen. Gewicht 2190 g. Die Aorta wurde 22′ vor Anfang der Messungen unterbunden; 4′ vor Anfang der Messungen war die Pulsfrequenz 71.

	Puls-frequenz	Blutdruck in mm	
0′—0′ 30″	71	81	
0′ 30″—1′	71	81	
1′—1′ 30″	71	81	
1′ 30″—2′	71	81	
2′—2′ 30″	71	81	
2′ 30″—3′	72	81	2′ 30″—2′ 45″ 1 mg Coffeïn injicirt.
3′—3′ 30″	73	78	
3′ 30″—4′	73	78	
4′—4′ 30″	73	78	
4′ 30″—5′	76	77	4′ 30″—4′ 50″ 1 mg Coffeïn injicirt.
5′—5′ 30″	77	76	
5′ 30″—6′	76	74	
6′—6′ 30″	76	74	
6′ 30″—7′	77	74	6′ 40″—7′ 15″ 1 mg Coffeïn injicirt.
7′—7′ 30″	80	72	
7′ 30″—8′	80	71	
8′—8′ 30″	79	69	
8′ 30″—9′	78	68	8′ 45″—9′ 15″ 1 mg Coffeïn injicirt.
9′—9′ 30″	82	67	
9′ 30″—10′	82	65	
10′—10′ 30″	81	63	
10′ 30″—11′	81	62	

Nach Injection von 0,05 mg Strophanthin wurde die Herzaction unregelmässig; fortgesetzte Injection von 0,05 mg Strophanthin bewirkte im Laufe kurzer Zeit Stillstehen des Herzens.

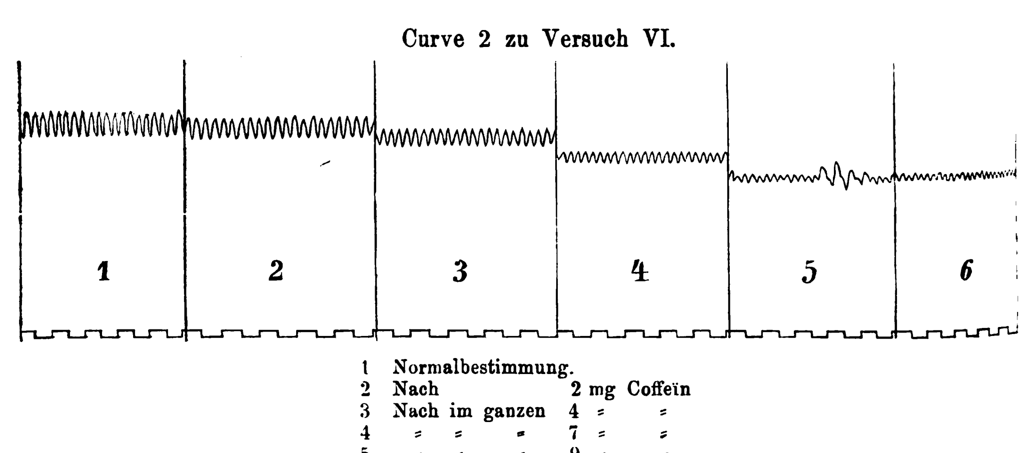
Versuch VI. Kaninchen. Gewicht 2550 g. 12 h. 49′ wurde die Aorta unterbunden; 1 h. 7′ wurde die Vena cava inf. zwischen der Leber

und dem Diaphragma unterbunden; 1 h. 14′ war die Pulsfrequenz während ½ Minute 61, 1 h. 20′ während desselben Zeitraumes 62. Die Messungen begannen 1 h. 27′.

	Puls-frequenz	Blutdruck in mm	
0′—0′30″	61	75	
0′30″—1′	62	75	
1′—1′30″	61	74	
1′30″—2′	62	74	1′30″—1′50″ 2 mg Coffeïn injicirt.
2′—2′30″	64	72	
2′30″—3′	63	72	
3′—3′30″	64	72	
3′30″—4′	65	71	3′30″—3′50″ 2 mg Coffeïn injicirt.
4′—4′30″	66	70	
4′30″—5′	66	68	
5′—5′30″	66	68	
5′30″—6′	67	68	
6′—6′30″	67	68	6′—6′35″ 3 mg Coffeïn injicirt.
6′30″—7′	68	65	
7′—7′30″	69	62	
7′30″—8′	70	62	
8′—8′30″	69	61	8′15″—8′35″ 2 mg Coffeïn injicirt.
8′30″—9′	70	60	
9′—9′30″	71	56	
9′30″—10′	70	54	
10″—10′30″	71	54	
10′30″—11′	70	54	

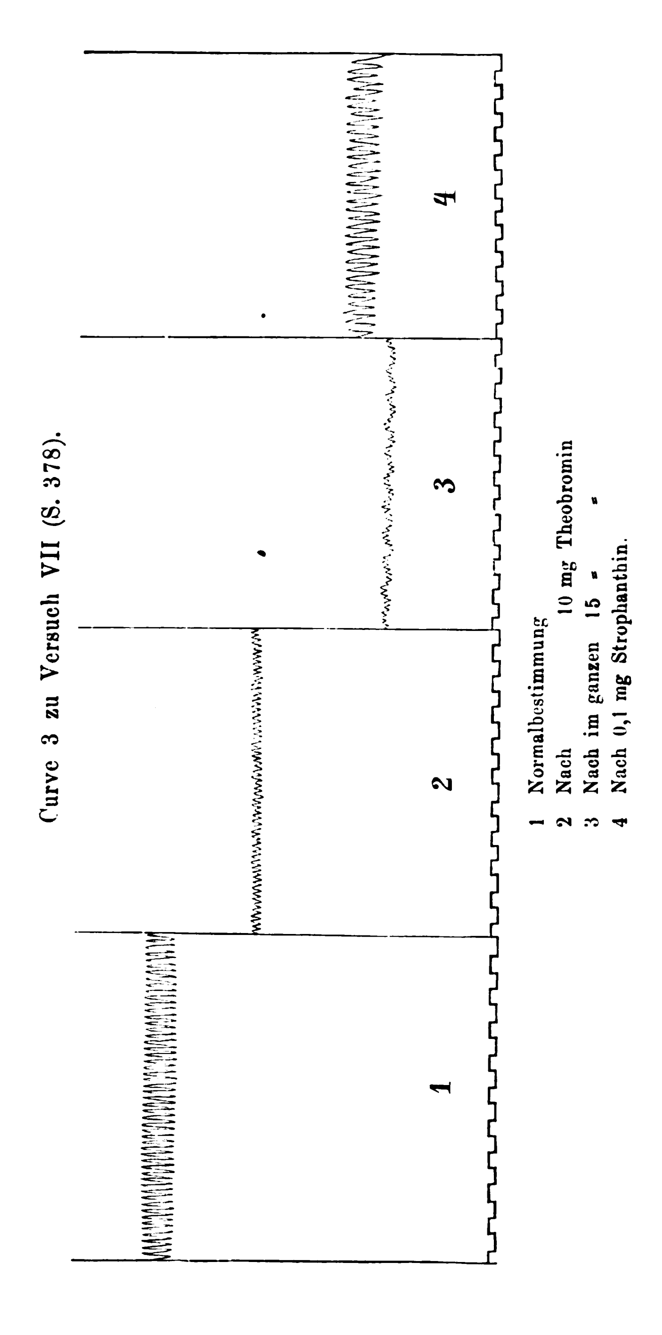
Die Herzaction wurde hierauf unregelmässig, indem in der Blutdruckcurve Contractionen verschiedener Grösse erschienen. Nach Injection von 0,05 mg Strophanthin wurde die Herzaction regelmässig und die Contractionen gleichartig; der Blutdruck blieb unverändert. Nach wiederholter Injection von 0,05 mg Strophanthin trat stark unregelmässige Herzaction und Sinken des Druckes ein; kurz darauf stand das Herz still.

Curve 2 zu Versuch VI.



1 Normalbestimmung.
2 Nach 2 mg Coffeïn
3 Nach im ganzen 4 = =
4 = = = 7 = =
5 = = = 9 = =
6 Nach 0,05 mg Strophanthin.

Curve 3 zu Versuch VII (S. 378).



1 Normalbestimmung
2 Nach 10 mg Theobromin
3 Nach im ganzen 15 " "
4 Nach 0,1 mg Strophanthin.

Versuche mit Theobromin.

Versuch VII. Kaninchen. Gewicht 2425 g. Die Aorta wurde 7′ vor Anfang der Messungen unterbunden.

	Puls-frequenz	Blutdruck in mm	
0′–0′ 30″	78	112	
0′ 30″—1′	77	111	0′ 30″—0′ 50″ 10 mg Theobromin injicirt.
1′—1′ 30″	82	84	
1′ 30″–2′	87	77	
2′–2′ 30″	87	77	2′ 20″–2′ 50″ 5 mg Theobromin injicirt.
2′ 30″—3′	88	52	
3′—3′ 30″	88	40	
3′ 30″–4′	90	35	3′ 40″–4′ 15″ 0,1 mg Strophanthin injic.
4′–4′ 30″	89	31	
4′ 30″–5′	89	30	
5′–5′ 30″	[1]	30	
5′ 30″—6′	44	29	
6′–6′ 30″	45	27	
6′ 30″–7′	45	31	
7′—7′ 30″	51	41	
7′ 30″–8′	50	35	
8′—8′ 30″		15	

Hierauf Stillstand des Herzens. (Hierzu Curve 3 S. 377.)

Versuch VIII. Kaninchen. Gewicht 2475 g. Die Aorta wurde 18′ vor Anfang der Messungen unterbunden.

	Puls-frequenz	Blutdruck in mm	
0′–0′ 30″	97	114	
0′ 30″–1′	97	114	
1′–1′ 30″	97	114	1′—1′ 10″ 0,5 mg Theobromin injicirt.
1′ 30″–2′	98	114	
2′—2′ 30″	98	114	2′ 20″—2′ 35″ 0,5 mg Theobromin injicirt.
2′ 30″—3′	99	114	
3′—3′ 30″	100	114	
3′ 30″—4′	100	114	3′ 50″—4′ 10″ 1 mg Theobromin injicirt.
4′–4′ 30″	101	114	
4′ 30″—5′	103	113	
5′—5′ 30″	103	112	
5′ 30″—6′	104	112	5′ 55″—6′ 15″ 1 mg Theobromin injicirt.
6′—6′ 30″	105	110	
6′ 30″–7′	106	105	
7′—7′ 30″	107	103	
7′ 30″—8′	107	103	
8′–8′ 30″	108	102	8′—8′ 15″ 1 mg Theobromin injicirt.
8′ 30″–9′	109	98	
9′—9′ 30″	109	96	
9′ 30″—10′	109	96	
10′—10′ 30″	110	96	10′ 10″—10′ 20″ 2 mg Theobromin injicirt.
10′ 30″—11′	111	93	

1) Der Puls wird plötzlich dikrot, darauf erscheint die verminderte Pulsfrequenz.

	Puls-frequenz	Blutdruck in mm	
11'—11'30"	111	91	
11'30"—12'	112	90	11'55"—12'10" 2 mg Theobromin injicirt.
12'—12'30"	113	87	
12'30"—13'	113	82	
13'—13'50"	114	80	
13'30"—14'	114	80	
14'—14'30"	115	76	14'—14'30" 5 mg Theobromin injicirt.
14'30"—15'	121	63	
15'—15'30"	126	52	

Hierauf wurde die Herzaction arhythmisch und der Blutdruck sank stark. Es wurden 0,05 mg Strophanthin injicirt — in diesem Zeitpunkt war der Blutdruck bis auf 38 mm gesunken — und die Herzaction wurde danach etwas regelmässiger. Es wurden wieder 0,05 mg Strophanthin injicirt; die Herzaction wurde nun regelmässig, die Pulsfrequenz war 107 in 30", und der Blutdruck stieg bis 40 mm. Kurz darauf sank indess der Blutdruck und es stand das Herz still.

Versuche mit Diuretin.

Versuch IX. Kaninchen. Gewicht 2100 g. Die Aorta wurde 10' vor Anfang der Messungen unterbunden.

	Puls-frequenz	Blutdruck in mm	
0'—0'30"	75	42	
0'30"—1'	74	42	
1'—1'30"	74	42	
1'30"—2'	76	42	1'30"—2' 2 cg Diuretin injicirt.
2'—2'30"	91	42	
2'30"—3'	96	39	
3'—3'30"	104	36	
3'30"—4'	103	35	3'40"—4'15" 2 cg Diuretin injicirt.
4'—4'30"	103	26	
4'30"—5'	96	19	
5'—5'30"	90	16	
5'30"—6'	83	10	
6'—6'30"	73	5	
6'30"—7'	70	2	

Hierauf stand das Herz still.

Versuch X. Kaninchen. Gewicht 2340 g. Die Aorta wurde 16' vor Anfang der Messungen unterbunden.

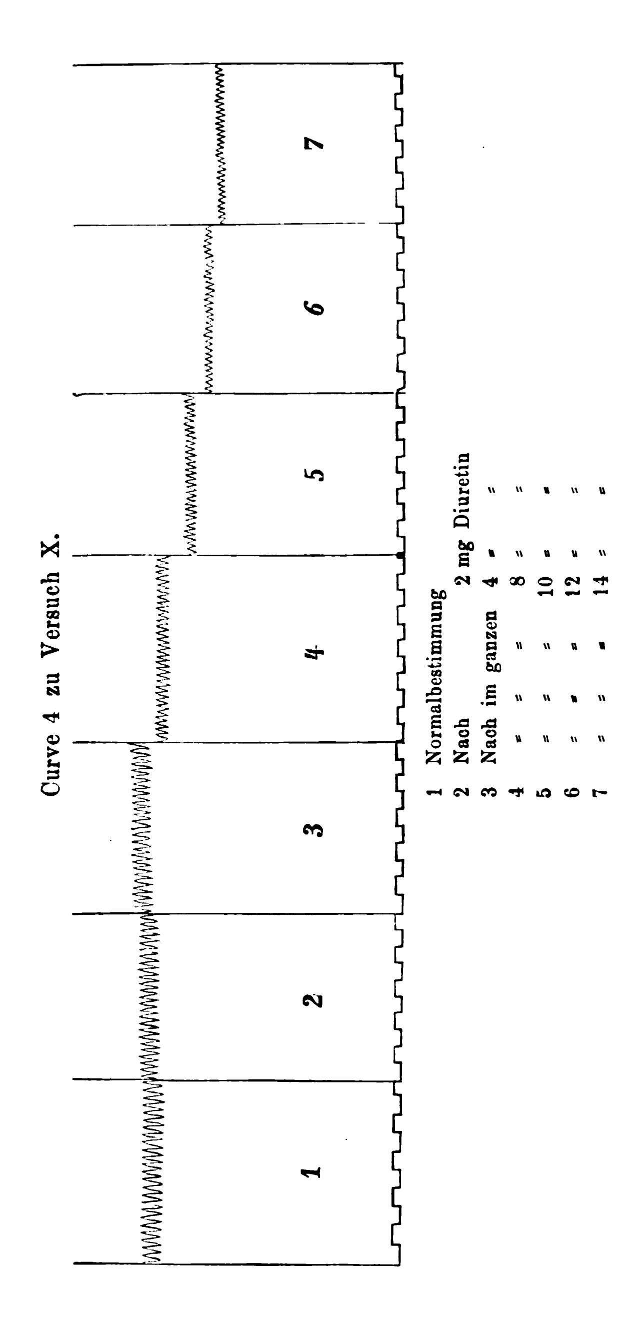
	Puls-frequenz	Blutdruck in mm	
0'—0'30"	75	78	
0'30'—1'	74	78	
1'—1'30"	74	78	1'—1'10" 1 mg Diuretin injicirt.
1'30"—2'	74	78	

	Puls-frequenz	Blutdruck in mm	
2'—2' 30"	74	78	2'—2' 10" 1 mg Diuretin injicirt.
2' 30"—3'	74	78	
3'—3' 30"	75	79	
3' 30"—4'	75	80	3' 40"—3" 50' 2 mg Diuretin injicirt.
4'—4' 30"	76	80	
4' 30"—5'	77	82	
5'—5' 30"	78	83	5'—5' 10" 2 mg Diuretin injicirt.
5' 30"—6'	79	83	
6'—6' 30"	82	82	
6' 30"—7'	81	81	6' 30"—6' 45" 2 mg Diuretin injicirt.
7'—7' 30"	83	77	
7' 30"—8'	82	75	
8'—8' 30"	83	74	8' 5"—8' 15" 2 mg Diuretin injicirt.
8' 30"—9'	84	70	
9'—9' 30"	84	66	
9' 30"—10'	85	65	9' 55"—10' 5" 2 mg Diuretin injicirt.
10'—10' 30"	85	63	
10' 30"—11'	85	58	
11'—11' 30"	85	57	11' 10"—11' 20" 2 mg Diuretin injicirt.
11' 30"—12'	87	56	
12'—12' 30"	87	53	
12' 30"—13'	87	53	12' 45"—13' 10 mg Diuretin injicirt.
13'—13' 30"	98	56	
13' 30"—14'	104	55	
14'—14' 30"	109	55	14'—14' 5" 10 mg Diuretin injicirt.
14' 30"—15'	103	47	
15'—15' 30"	104	43	
15' 30"—16'	102	41	15' 55"—16' 10" 10 mg Diuretin injicirt.
16'—16' 30"	103	40	
16' 30"—17'	90	43	
17'—17' 30"	90	43	

Die Herzaction begann hierauf unregelmässig zu werden. Nach Injection von 0,05 mg Strophanthin wurde die Herzaction stark arhythmisch und der Blutdruck unregelmässig, schwankend; nachdem noch 0,05 mg Strophanthin injicirt waren, stand das Herz nach Verlauf kurzer Zeit still. (Hierzu Curve 4.)

Versuch XI. Kaninchen. Gewicht 2820 g. Die Aorta wurde 8' vor Anfang der Messungen unterbunden.

	Puls-frequenz	Blutdruck in mm	
0'—0' 30"	68	122	
0' 30"—1'	67	122	
1'—1' 30"	66	121	1'—1' 25" 2 mg Diuretin injicirt.
1' 30"—2'	68	120	
2'—2' 30"	68	118	
2' 30"—3'	69	118	2' 30"—3' 30" 2 mg Diuretin injicirt.
3'—3' 30"	68	116	
3' 30"—4'	69	114	
4'—4' 30"	70	113	4' 15"—4' 30" 2 mg Diuretin injicirt.
4' 30"—5'	70	111	
5'—5' 30"	71	106	5' 20"—5' 40" 2 mg Diuretin injicirt.



Curve 4 zu Versuch X.

	Puls-frequenz	Blutdruck in mm	
5′ 30″ – 6′	72	104	
6′ – 6′ 30″	72	99	
6′ 30″ – 7′	73	94	
7′ – 7′ 30″	72	93	
7′ 30″ – 8′	74	93	
8′ – 8′ 30″	[1]	91	8′–8′ 15″ 10 mg Diuretin injicirt.
8′ 30″ – 9′	[1]	82	
9′ – 9′ 30″	38	67	
9′ 30″ – 10′	38	65	
10′ – 10′ 30″	37	63	10′ 15″–10′ 35″ 10 mg Diuretin injicirt.
10′ 30″ – 11′	38	62	
11′ – 11′ 30″	38	59	
11′ 30″ – 12′	38	46	
12′ – 12′ 30″	38	44	12′ 25″–12′ 40″ 10 mg Diuretin injicirt.
12′ 30″ – 13′	38	42	
13′ – 13′ 30″	38	40	
13′ 30″ – 14′	38	35	
14′ – 14′ 30″	37	29	
14′ 30″ – 15′	37	29	
15′ – 15′ 30″	37	29	15′ 20″–15′ 35″ 10 mg Diuretin injicirt.
15′ 30″ – 16′	36	29	

18′ und 20′ 20″ wurden 2 cg Diuretin injicirt, ohne dass sich der Druck (29 mm) änderte, während die Frequenz ein wenig stieg; um 21′ 40′ wurden 0,05 mg Strophanthin und um 23′ eine ebenso grosse Dosis injicirt; 2 Minuten nach letzterer Injection begann der Druck zuzunehmen und stieg bis 44 mm, wo er sich 1 Minute hindurch hielt. Es wurden jetzt abermals 0,05 mg Strophanthin injicirt; der Druck sank hierauf schnell und nach Verlauf von 2 Minuten stand das Herz still.

Diese Versuche zeigen, dass sowohl Coffeïn als Theobromin eine starke und charakteristische Wirkung auf das isolirte Herz ausüben, die sowohl die Pulsfrequenz als den Blutdruck betrifft. Wenn man die Versuche näher durchgeht, so sieht man, dass die durch den einen Stoff hervorgerufenen Veränderungen genau gleicher Art sind wie die durch den andern hervorgerufenen, sowohl mit Bezug auf die Pulsfrequenz als auf den Blutdruck. D i e W i r k u n g, d i e d a s T h e o b r o m i n a u f d a s i s o l i r t e H e r z ü b t, i s t a l s o g a n z d e r s e l b e n A r t w i e d i e d u r c h C o f f e ï n e r z e u g t e. Wir können also beide Stoffe unter einem Gesichtspunkt behandeln.

Was nun erstens die Pulsfrequenz betrifft, so zeigt es sich in allen Versuchen, dass T h e o b r o m i n u n d C o f f e ï n e i n e e r h ö h t e P u l z f r e q u e n z h e r v o r r u f e n, u n d d a s s s e h r g e r i n g e M e n g e n d e r g e n a n n t e n S t o f f e g e n ü g e n, u m d i e s e W i r k u n g z u S t a n d e z u b r i n g e n. Im Versuch III bewirken z. B. 0,5 mg

1) Wegen der Unregelmässigkeit der Curve beim Uebergang zur geringeren Pulsfrequenz lässt sich hier kein genaues Zählen ausführen.

Coffeïn, im Versuch VIII 0,5 mg Theobromin eine erhöhte Pulsfrequenz; im Versuch X bewirkt 1 mg Diuretin = 0,5 mg Theobromin keine Erhöhung der Pulsfrequenz, während eine solche nach der doppelten Dosis deutlich hervortritt. Ferner erweist es sich, dass jede wiederholte Injection der genannten Stoffe die Pulsfrequenz noch mehr erhöht. Betrachten wir z. B. Versuch II, so finden wir folgende Zahlen für die Pulsfrequenz während 1/2 Minute:

Beim Anfang des Versuchs	57
Nach Injection von 2 mg Coffeïn	60
Nach weiterer „ „ 2 „ „	64—65
„ „ „ „ 2 „ „	81
„ „ „ „ 2 „ „	87—88

Aehnliche Verhältnisse sind in allen Versuchen zu finden. Die anfängliche Pulsfrequenz wie auch die grösste in den einzelnen Versuchen erreichte Pulssteigerung und die Dosen, durch welche diese hervorgerufen wurde, finden sich in folgender Tabelle zusammengestellt:

Versuchsnummer	Anfängliche Frequenz	Nach Coffeïn oder Theobromin		Erhöhung der Frequenz
		Dosis	Frequenz	
I	70	5 mg Coffeïn	80	14 Proc.
II	57	8 „ „	88	58 „
III	87	5 „ „	102	17 „
IV	77	14 „ „	107	39 „
V	71	4 „ „	82	15 „
VI	61,5	9 „ „	71	15 „
VII	78	15 „ Theobromin	90	15 „
VIII	97	13 „ „	126	30 „
IX	75	20 „ Diuretin	104	39 „
X	74	34 „ „	109	47 „
XI	68	18 „ „	74	9 „

In zwei Versuchen (IX und X) zeigte sich nach Injection bedeutender Mengen Diuretin (in einem Falle 40 mg, in dem andern 44 mg) gegen das Ende der Versuche, nachdem der Blutdruck stark gesunken war, eine kleine Verminderung der Pulsfrequenz. Es kann kein Befremden erregen, dass in diesen Fällen, wo die Vergiftung weit vorgeschritten war und die Herzaction sich bis auf einen geringen Bruchtheil der anfänglichen vermindert hatte, gegen Schluss einige kleinere Unregelmässigkeiten in der Pulsfrequenz auftreten. Indess erweckt der Umstand, dass diese beiden Versuche mit Diuretin angestellt wurden, die Vermuthung, die — wie wir unten sehen werden — auch durch andre Eigenthümlichkeiten der Ver-

suche mit Diuretin bestätigt wird, dass die Salicylsäure, die in kleineren Dosen durchaus unwirksam zu sein scheint, in grösseren Gaben möglicher Weise eine besondere Wirkung auf das Herz entfaltet. Eine eigenthümliche Stellung nimmt der Versuch XI ein. Während desselben arbeitete das Herz nicht wie bei den übrigen Versuchen mit gleich grossen Contractionen, sondern die Blutdruckscurve zeigte, dass stärkere und schwächere Contractionen miteinander abwechselten, so dass auf jede stärkere eine schwächere, auf diese wieder eine stärkere u. s. w. folgte; da jede der schwächeren Contractionen anfing, bevor die zunächst vorhergehende starke Contraction als abgeschlossen betrachtet werden konnte, d. h. bervor der absteigende Theil der von der starken Contraction gezeichneten Curve das Niveau desjenigen Punktes erreicht hatte, an welchem deren aufsteigender Theil seinen Anfang nahm, erhielt die Blutdruckscurve einen eigenthümlichen dikroten Charakter. Nach Injection von 6 mg Diuretin schwand dieses Aussehen plötzlich, und das Herz arbeitete regelmässig. Nach Injection von 18 mg wurden die Contractionen wieder unregelmässig, die vorher erwähnte Eigenthümlichkeit trat von neuem auf, und die Curve erhielt wieder einen dikroten Charakter. Hierauf fiel die kleine Contraction weg, und das Herz arbeitete mit der halben Frequenz weiter. Nachdem noch fernere 3 cg Diuretin injicirt worden waren, nahm die Pulsfrequenz wieder zu. Der hier erscheinende Uebergang zur halben Frequenz steht ganz isolirt da, bei keinem andern Versuche habe ich nach Injection von Theobromin oder Coffeïn etwas Aehnliches beobachtet. Es ist wohl anzunehmen — namentlich da die Herzthätigkeit die erwähnten Unregelmässigkeiten zeigte, bevor die Injection begann — dass individuelle Eigenthümlichkeiten, Krankheit oder ähnliche Factoren sich hier geltend machten. Da der Versuch mit Diuretin angestellt wurde, so ist es ja auch nicht unmöglich, dass die Salicylsäure Einfluss geübt haben mag. Es lässt sich also nicht behaupten, dass der Versuch die durch alle anderen Versuche gefundenen Resultate, mit denen sein erster Theil auch völlig übereinstimmt, ausser Geltung gebracht hätte.

Die besprochene Wirkung auf die Pulsfrequenz könnte von einer durch die betreffenden Stoffe hervorgerufenen Erregung der accelerirenden Herzganglien herrühren, die bei Vergrösserung der Dosis immer stärker würde, oder sie könnte durch Lähmung der hemmenden Herzganglien entstehen, die bei vergrösserter Dosis zunähme. Es ist nun erstens nicht wahrscheinlich, dass ein Stoff wie das Coffeïn, das eine bedeutende Steigerung der Erregbarkeit anderer

nervösen Gewebe erzeugt, schon in sehr kleinen Dosen lähmend auf die nervösen Elemente des Herzens wirken sollte. Auch würde man wahrscheinlich, wenn die Dosis nach und nach vergrössert wird, keine so constant anwachsende Pulsfrequenz bei fortschreitender Lähmung der hemmenden Herzganglien erhalten. Man würde hier aller Wahrscheinlichkeit nach bald eine Grenze antreffen. Da Johannsen (l. c.) überdies nachgewiesen hat, dass das Coffeïn auch bei atropinisirten Thieren, bei denen also die hemmenden Herzganglien gelähmt sind, erhöhte Pulsfrequenz hervorruft, und da Wagner (l. c.) dargethan hat, dass die Reizung des Vagus auch bei Thieren, denen man Coffeïn injicirt hatte, das Herz zum Stillstehen brachte, kann es wohl kaum bezweifelt werden, dass die durch Coffeïn erzeugte gesteigerte Pulsfrequenz auf einer Erregung des accelerirenden nervösen Apparats des Herzens beruht, sowie dass Theobromin auf ganz dieselbe Weise wirkt.

Was den Blutdruck betrifft, so zerfallen die Versuche in zwei Gruppen. In den Versuchen I, V, VI, VII, VIII, IX und XI bewirkt die erste Injection sogleich ein Sinken des Blutdrucks, das nach jeder folgenden Injection noch zunimmt. In den Versuchen II, III, IV und X dagegen erscheint Anfangs eine geringe Steigerung des Drucks (2—5 mm), und erst darauf nach weiterer Injection der betreffenden Stoffe ein Sinken des Drucks, worauf die Versuche denselben Verlauf nehmen wie die der ersten Gruppe.

Fragen wir nach dem Grunde dieses Unterschieds, so finden wir, dass derselbe nicht darin zu suchen ist, dass bei den Versuchen der letzteren Gruppe kleinere Mengen der betreffenden Stoffe injicirt wurden als bei den Versuchen der ersteren. So finden wir im Versuch II ein Steigen des Druckes nach 2 mg Coffeïn, während wir in den Versuchen I und V ein Sinken des Druckes nach 1 mg Coffeïn wahrnehmen. Im Versuch X sehen wir den Druck nach 4 mg Diuretin steigen, während er in Versuch XI nach 2 mg Diuretin sinkt und im Versuch VIII nach 0,5 mg Theobromin unverändert bleibt.

Nach Injection genügender Mengen der betreffenden Stoffe finden wir jedoch constant ein Sinken des Blutdrucks. Da der Widerstand unverändert blieb, bedeutet dieses Sinken des Blutdrucks — wie ich in meiner vorigen Abhandlung entwickelte — dass während einer Zeiteinheit vom Herzen weniger Blut ausgetrieben wird als vor der Injection des betreffenden Stoffes, da der Blutdruck dann höher war. Hieraus folgt, dass die bei jeder einzelnen Contraction vom Herzen ausgetriebene Blutmenge in nicht geringem Grade vermindert sein

muss. Die Pulsfrequenz ist nämlich — wie früher nachgewiesen — in allen diesen Fällen vergrössert; würde also bei jeder Herzcontraction die gleiche Blutmenge ausgetrieben wie vor der Injection der genannten Stoffe, so würde während einer Zeiteinheit mehr Blut das Herz passiren als vor der Injection, und der Blutdruck müsste steigen. Verminderte sich die bei jeder Contraction ausgetriebene Blutmenge in demselben Verhältnisse, wie die Pulsfrequenz zunimmt, so würde der Druck unverändert bleiben — ganz einfach aus dem obengenannten Grunde, dass der Druck bei constantem Widerstand unverändert bleiben muss, wenn während einer Zeiteinheit die gleiche Menge Blut aus dem Herzen ausgetrieben wird, wogegen der Druck steigen oder sinken wird, wenn die Blutmenge zunimmt oder abnimmt. Durch eine hinlängliche Dosis Coffeïn oder Theobromin nimmt also das Pulsvolumen des Herzens, d. h. die durch eine Herzcontraction entleerte Blutmenge in hohem Grade ab.

Die Ursache des besprochenen Sinkens des Druckes ist — da eine Beeinflussung von Seiten des Centralnervensystems bei meinen Versuchen ausgeschlossen ist — in der Wirkung der genannten Gifte auf das Herz selber zu suchen, derjenige Theil des Herzens aber, der dabei angegriffen wird, muss ein andrer sein als derjenige, durch dessen Erregung die Zunahme der Pulsfrequenz entsteht, indem diese beiden Factoren, das Sinken des Blutdrucks und die Steigerung der Pulsfrequenz — was aus den Versuchen zu ersehen ist und unten ausführlich nachgewiesen werden wird — nicht zu gleicher Zeit auftreten und bei vergrösserten Dosen nicht mit derselben Intensität zunehmen, wie zu erwarten wäre, wenn sie von einer Einwirkung auf die nämlichen Gebiete des Herzens herrührten. Die Ursache der starken Abnahme des Pulsvolumens des Herzens und des hierdurch bewirkten Sinkens des Blutdrucks ist meiner Ansicht nach in einer directen Wirkung der betreffenden Gifte auf die Herzmusculatur zu suchen. Diese Ansicht wird erstens dadurch gestützt, dass Johannsen[1]) nach subcutaner Injection von Coffeïn an Fröschen nachzuweisen vermochte, dass die anatomische Structur des Herzens zerstört worden war — das Coffeïn wirkt also direct auf die Herzmusculatur. Ferner wird sie durch den Umstand gestützt, dass es bei meinen Versuchen in mehreren Fällen, wo der Blutdruck nach Injection von Coffeïn oder Theobromin stark gesunken war, gelang, den Blutdruck durch Strophanthin zu steigern, welches — wie die übrigen zur Digitalingruppe gehörenden Stoffe

1) Johannsen, l. c. S. 33.

— eine specifische Wirkung auf die Herzmusculatur übt. Wir werden durch diese Erwägungen daher zu der Ansicht geführt, dass Coffeïn und Theobromin theils die accelerirenden Herzganglien, theils die Herzmusculatur selbst angreifen, und wollen nun untersuchen, wie diese Ansicht mit den Versuchen übereinstimmt. Betrachten wir vorerst den Versuch III näher, dessen Anfang ich hier, um die Uebersicht zu erleichtern, wieder anführen will.

	Puls-frequenz	Blutdruck
Normalbestimmung	87	111
0,5 mg Coffeïn injicirt	88	111
	89	112
0,5 mg Coffeïn injicirt	90	112
	91	113
1 mg Coffeïn injicirt	92	113
	93	113
	94	113
1 mg Coffeïn injicirt	95	113
	97	111
	97	109

Nach der ersten Injection sieht man vermehrte Pulsfrequenz und gesteigerten Blutdruck, und diese Factoren nehmen alle beide nach der zweiten Injection noch zu. Nach der dritten Injection steigt die Pulsfrequenz, der Blutdruck bleibt aber unverändert; wir haben hier also den oben erwähnten Fall: es passirt jetzt ebenso viel Blut durch das Herz wie unmittelbar vor der letzten Injection. Da die Frequenz aber zugenommen hat, so muss die durch jede Herzcontraction ausgetriebene Blutmenge, das Pulsvolumen des Herzens, in eben demselben Verhältnisse vermindert sein, wie die Frequenz zugenommen hat. Nach der 4. Injection nimmt die Pulsfrequenz zu, der Blutdruck wird aber niedriger; die durch jede Contraction ausgetriebene Blutmenge hat also nach der letzten Injection so stark abgenommen, dass trotz der gesteigerten Pulsfrequenz während einer Zeiteinheit jetzt nicht so viel Blut aus dem Herzen ausgetrieben wird, wie vorher. Da die besprochene Wirkung auf die Herzmusculatur, durch die das Pulsvolumen des Herzens vermindert wird, erst nach der 4. Injection einen solchen Grad erreicht hat, dass sie ein Sinken des Blutdruckes hervorzurufen vermochte, während nach der 3. Injection das Pulsvolumen des Herzens nur in demselben Masse vermindert, wie die Pulsfrequenz vermehrt ist, so dass der Druck unverändert blieb, so liegt die Annahme nahe, dass die Wirkung der betreffenden Stoffe auf die Herzmusculatur bei den vorhergehenden Injectionen entweder gar nicht oder nur in geringem

Grade sich geltend machte. Es besteht also die Möglichkeit, dass es die vermehrte Pulsfrequenz ist, die bei diesem Versuche wie bei anderen, auf dieselbe Weise verlaufenden, die geringe Zunahme des Blutdrucks nach den ersten Injectionen hervorgerufen habe. Wir gelangen daher zu der Frage, in wiefern vermehrte Pulsfrequenz erhöhten Blutdruck zu bewirken vermag. Da die über diese Frage angestellten Untersuchungen bei Tigerstedt[1]) zusammengestellt sind, so werde ich mich hier nicht näher darauf einlassen und nur das zweifelsohne correcte Resultat anführen, zu welchem dieser Forscher kommt, nämlich: wenn sich in den grossen Venen eine bedeutende Blutmenge findet, die nur darauf wartet, Platz im Herzen zu bekommen, und wenn der Widerstand im arteriellen System hinlänglich gross ist, so kann die vermehrte Pulsfrequenz ein bedeutendes Steigen des Druckes hervorrufen — sonst aber nicht. Man muss nun zugeben, dass die beiden angeführten Bedingungen — sogar in ungewöhnlich hohem Maasse — bei meinen Versuchen vorhanden sind. Die Arterien des Körpers haben nämlich, da sie ausser Verbindung mit dem Herzen sind, ihren gesammten Inhalt in die Venen entleert, und diese strotzen daher von Blut, bereit, wenn es irgend nothwendig sein sollte, dem Herzen zur Verfügung zu stehen. Ferner wird ja die gesammte aus dem linken Herzen ausgeströmte Blutmenge durch die eine A. carotis getrieben werden und darauf einen mechanischen Widerstand antreffen, welcher dergestalt eingestellt ist, dass ein bedeutender arterieller Druck entsteht. Da also beide genannte Bedingungen vorgefunden werden, kann die vermehrte Pulsfrequenz ein Steigen des Druckes hervorrufen. Es kommt mir deshalb die Annahme als die natürlichste vor, dass die geringe Zunahme des Blutdrucks (2—5 mm), die in einigen der Versuche nach sehr kleinen Mengen von Coffeïn und Theobromin erscheint, von der vermehrten Pulsfrequenz herrührt, indem die andre Wirkung der betreffenden Gifte, die Verminderung des Pulsvolumens des Herzens, in diesen Versuchen mit sehr kleinen Dosen überhaupt nicht zum Vorschein kam oder sich nur in geringem Maasse geltend machte.

Auch ein andres Verhältniss bekräftigt diese Ansicht. Wollte man das Steigen des Druckes anders erklären, so müsste man wohl annehmen, dass das Pulsvolumen des Herzens nach sehr kleinen

---

1) Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie des Kreislaufes. 1893. Siehe ebenfalls: Lehrbuch der Physiologie des Menschen Bd. I. 1897. S. 184.

Dosen zunehmen könnte; in diesem Falle müsste man aber erwarten, dass die Amplitude der Herzcontractionen, wie diese vom Manometer aufgezeichnet werden, während des Steigens des Druckes an Höhe zunähme; das war nicht der Fall; in drei Versuchen erschien sogar eine geringe Abnahme der Amplitude während des Steigens des Druckes.

Einige Abweichungen von dem hier geschilderten Verlaufe zeigte der Versuch X. Nachdem der Versuch 12 Minuten hindurch wie gewöhnlich verlaufen war und im Ganzen 14 mg Diuretin injicirt waren, erzeugte die Injection von 10 mg Diuretin ein Steigen des Druckes um 2—3 mm, zugleich aber eine ganz ungemein starke Zunahme der Frequenz 87 auf 104—109. Es hat hier den Anschein, dass das Pulsvolumen des Herzens durch diese grosse Dosis nicht in demselben Maasse abnahm, wie die Pulsfrequenz zunahm. Dies wird dadurch bestätigt, dass die folgende Injection von 10 mg Diuretin ohne die Frequenz zu ändern ein Sinken des Blutdrucks von 55 auf 40 mm hervorbrachte. Eine nochmalige Injection von 10 mg Diuretin machte den Druck um 3 mm steigen, während zugleich die Pulsfrequenz ein wenig abnahm. Am meisten bin ich geneigt, hierin eine Wirkung der bei diesem Versuche injicirten ziemlich bedeutenden Menge Salicylsäure zu erblicken.

Im Versuch V arbeitete das Herz nicht ganz regelmässig, indem der Blutdruck, wie die Zahlen zeigen, zu Anfang des Versuches nicht constant war, sondern langsam sank. Die erste Injection von 0,5 mg Coffeïn beeinflusst weder den Druck noch die Pulsfrequenz, nachdem sie wiederholt worden ist, erscheint Zunahme der Pulsfrequenz, was ebenfalls nach jeder späteren Injection stattfindet. Dagegen findet man erst nach Injection von 7—10 mg Coffeïn ein deutliches Sinken des Drucks. Wegen der anfänglichen Unregelmässigkeiten lassen sich schwerlich sichere Resultate aus diesem Versuche folgern, deutlicher als irgend ein anderer Versuch illustrirt er aber, ein wie grosser Unterschied zwischen der eine Erhöhung der Pulsfrequenz bewirkenden Dosis (1 mg) und der zum Hervorbringen eines Sinkens des Druckes erforderlichen Menge (7—10 mg) bestehen kann.

Wie aus den Versuchen zu ersehen, wurde in den meisten derselben festzustellen versucht, welchen Einfluss das Strophantin auf das Herz ausübt, wenn der Blutdruck nach Injection von Coffeïn oder Theobromin stark gesunken ist. Es erwies sich, dass Strophanthin in 4 Fällen eine ziemlich bedeutende Drucksteigerung hervorrief — im Versuch I 4 mm, im Versuch II 12 mm, im Versuch VII

10 mm und im Versuch XI 15 mm. In den Versuchen IV und VIII war die Erhöhung des Drucks geringer, 1 und 2 mm. Ferner zeigte Strophanthin sowohl im Versuch VIII als in den Versuchen III und IV eine deutliche Wirkung auf die arhythmische, unregelmässige Herzaction, indem das Herz wieder zu regelmässiger Arbeit mit gleichartigen Contractionen gebracht wurde. Die Zeit, die nach der Injection von Strophanthin verfliesst, bis dieser Stoff seine Wirkung geltend macht, erwies sich in allen Versuchen etwas länger als die Zeit, die verstreicht, bis die Wirkung der Coffeïn- oder der Theobromininjection sich constatiren lässt..

Das Strophanthin vermag also in solchen Fällen, in denen der Blutdruck nach Coffeïn- oder Theobrominvergiftung gesunken ist, die den zur Digitalingruppe gehörenden Stoffen charakteristische Wirkung [1]) hervorzubringen, indem der Blutdruck steigt und eine unregelmässige, arhythmische Herzaction regelmässig wird. Die Richtigkeit dieses Resultats wird nicht durch den Umstand geschwächt, dass in einigen Fällen das Strophanthin keine Steigerung des Drucks erzeugte; denn erstens kann die durch Coffeïn oder Theobromin bewirkte Herzintoxication eine so bedeutende gewesen sein, dass das Strophanthin seine charakteristische Wirkung nicht hervorzubringen vermochte. Ferner ist es möglich, dass die injicirte Menge Strophanthin in einzelnen Fällen zu gross war, und dass das Herz deshalb sogleich in die letzte Phase der Strophanthinwirkung eintrat (siehe z. B. Versuch V).

Ich theile an dieser Stelle einen Versuch (XII) mit, der sich unter den übrigen Versuchen nicht angeführt findet, da das Herz von Anfang an etwas unregelmässig arbeitete. Hier rief die Theobromininjection noch stärkere Unregelmässigkeiten hervor, und der Blutdruck zeigte bedeutende Schwankungen, indem Reihen von stärkeren Contractionen fortwährend mit Reihen von schwächeren abwechselten. Nachdem im Ganzen 7 mg Theobromin injicirt worden waren, wurde die Herzaction regelmässig, und es hielt sich der Blutdruck längere Zeit constant auf 28 mm. Nach Injection von 0,15 mg Strophanthin, in 3 Dosen vertheilt, stieg der Blutdruck auf 49 mm und hielt sich 5 Minuten lang auf dieser Höhe. Erst nachdem noch 0,1 mg Strophanthin injicirt worden war, sank der Druck, und es trat Stillstand des Herzens ein.

Wir sahen also, wie das durch Coffeïn und Theobromin bewirkte Sinken des Blutdrucks darauf beruht, dass das Pulsvolumen des Herzens — sicherlich wegen der Wirkung der genannten Stoffe auf die Herzmusculatur — stark vermindert wird. Durch eine nachfolgende Injection von Strophanthin lässt sich der Blutdruck wieder

1) Ueber die Wirkung der zur Digitalingruppe gehörenden Stoffe auf das isolirte Säugethierherz siehe meine frühere Abhandlung S. 145.

zum Steigen bringen. Bekanntlich hat Schmiedeberg hinsichtlich des Froschherzens nachgewiesen, dass die durch die zur Digitalingruppe gehörenden Stoffe hervorgerufene Wirkung darauf beruht, dass die Elasticität des Herzmuskels zunimmt. Auch am Säugethierherzen rufen diese Stoffe die gleiche Wirkung hervor (siehe meine früheren Versuche S. 177). Da Coffeïn und Theobromin wegen ihrer Wirkung auf die Herzmusculatur ein Sinken des Blutdrucks bewirken, und da der letztere dann durch das die Elasticität des Herzmuskels vermehrende Strophanthin wieder erhöht werden kann, so liegt die Annahme nahe, dass die durch Coffeïn und Theobromin einerseits und durch Strophanthin anderseits an der Herzmusculatur hervorgerufenen Wirkungen entgegengesetzter Natur sind, und dass die Wirkung des Coffeïns und Theobromins also darauf beruht, dass diese Stoffe verminderte Elasticität oder vermehrte Steifigkeit der Herzmusculatur hervorbringen. Diese Anschauung wird in hohem Grade gestützt, wenn wir die Wirkung vor Augen haben, welche Coffeïn und Theobromin auf die übrigen quergestreiften Muskeln ausüben. Mit Bezug auf die Verhältnisse bei Fröschen ist von Johannsen (l. c.) für das Coffeïn und von Filehne[1]) für das Theobromin nachgewiesen worden, dass diese Stoffe eine eigenthümliche Starrheit der Muskeln (am entschiedensten bei Rana temporaria, aber doch ebenfalls deutlich bei Rana esculenta) hervorrufen. Bei Warmblütern bewirkt nach Johannsen das Coffeïn und nach v. Schroeder[2]) das Theobromin eine ähnliche Starrheit der Muskeln. Diese Starre wird nach Johannsen und Schmiedeberg einerseits den Uebergang der Muskeln zur contrahirten Lage erleichtern, muss aber anderseits verhindern, dass die Muskeln nach der Contraction völlig erschlaffen, d. h. die Elasticität der Muskeln ist vermindert. Da der Herzmuskel, wie Johannsen hinsichtlich des Froschherzens nachwies bei Coffeïneinwirkung ganz ähnliche Structurveränderungen erleidet, wie die übrigen quergestreiften Muskeln, ist es höchst wahrscheinlich, dass der Herzmuskel sich wie diese verhält, d. h., dass seine Elasticität durch Einwirkung der erwähnten Stoffe vermindert wird. Nimmt aus diesem Grunde das Vermögen des Herzens zu erschlaffen, d. h. sich während der Diastole zu erweitern, ab, so muss das Pulsvolumen des Herzens kleiner werden. — Zu eben diesem Resultat führten uns aber die Versuche. Nimmt man an, dass die Elasticität des

1) Filehne, Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Physiol. Abtheil. 1886. S. 72.

2) v. Schroeder, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXIV. S. 101.

Herzmuskels durch Coffeïn und Theobromin verringert wird, so ist es leicht verständlich, wie die zur Digitalingruppe gehörenden Stoffe dadurch, dass sie unter diesen Verhältnissen die Elasticität des Herzmuskels vermehren, erhöhten Blutdruck hervorzurufen vermögen. Es leuchtet indess ein, dass diese Wirkung nicht in allen Fällen zu erwarten ist. Hat das Coffeïn oder das Theobromin tiefere Veränderungen der Herzmusculatur hervorgebracht, so wird sich deren Elasticität nicht durch Strophanthin oder ähnliche Stoffe vermehren lassen.

Der einzige Experimentator, der sich bisher mit der Wirkung der besprochenen Stoffe auf isolirte Säugethierherzen beschäftigt hat, ist Hedbom (l. c.), der mit Benutzung der Langendorff'schen Methode die Wirkung des Coffeïns auf Katzen- und Kaninchenherzen untersucht hat. Diese Methode besteht bekanntlich darin, dass man an einem unmittelbar nach dem Tode ausgeschnittenen, stillstehenden Herzen eine Canüle in die Aorta einführt und das Blut durch diese hindurch unter Druck in die Aa. coronariae leitet. Das Herz führt dann wieder rhythmische Contractionen aus. Von einem wirklichen Arbeiten des Herzens kann bei dieser Methode ja nicht die Rede sein, da die Herzventrikel während des Versuches blutleer sind. Hedbom beobachtete bei seinen Versuchen die Pulsfrequenz und die Excursionen (Amplituden) der Herzspitze. Er fand, dass die Pulsfrequenz nach Einwirkung des Coffeïns stieg, und dass die Amplituden an Grösse zunahmen. Ferner fand er, dass die Geschwindigkeit der Circulation des Blutes durch die Aa. coronariae oft bedeutend zunahm. Obgleich ich sehr wohl einsehe, dass die Langendorff'sche Methode bei manchen pharmakologischen Fragen wichtige Aufschlüsse geben könnte, muss ich doch der Ansicht sein, dass wenn Versuche an normal arbeitenden, isolirten Herzen andere Resultate geben, als diejenigen, welche man durch Betrachtung der Bewegungen der blutleeren, nach Langendorff's Methode isolirten Herzen erhält, man nicht annehmen kann, dass letztere ein Bild der natürlichen Verhältnisse geben, eine Ansicht, die Hedbom — wie ich nach den Aeusserungen am Schlusse seiner Abhandlung glaube — berechtigt finden wird.

Wir wollen nun untersuchen, inwiefern die Resultate, zu denen wir hinsichtlich des isolirten Herzens gelangt sind, sich auch als gültig erweisen, wenn man die betreffenden Stoffe an Thieren mit normalem Kreislauf injicirt. Leven, Johannsen, Aubert und Wagner fanden sämmtlich — wie in der Einleitung erwähnt — gesteigerte Pulsfrequenz nach hinreichenden Dosen subcutan oder intra-

venös injicirten Coffeïns. Dieses Ergebnis stimmt in dieser Beziehung gut mit meinen Resultaten überein; diese Experimentatoren wandten indess durchweg sehr grosse Dosen Coffeïn an, und das angeführte Ergebniss — Coffeïn verursacht Steigerung der Pulsfrequenz — ist bei weitem nicht constant, was namentlich von den mit kleineren Dosen angestellten Versuchen gilt. Bei Aubert tritt dies besonders deutlich in einem Falle (Versuch XXVII) hervor, in welchem er verhältnissmässig kleine Mengen injicirte (10 cg pr. Dosis intravenös an einem Hunde, der 9280 g wog). Die Pulsfrequenz nahm hier nach den ersten Injectionen ab, und erst, nachdem im Ganzen 50 cg Coffeïn injicirt worden waren, zeigte sich erhöhte Pulsfrequenz. Wagners Versuche erwiesen, dass die Pulsfrequenz nach kleineren Dosen Coffeïn (bis 4 cg p. kg subcutan injicirt) mit vorwiegender Häufigkeit abnahm. Nach grösseren Dosen (6 cg und mehr p. kg) fand er dagegen gesteigerte Pulsfrequenz. Wagner bemerkt, man könne annehmen, dass die Ursache der in den meisten Fällen nach kleinen Dosen Coffeïn eintretenden Verminderung der Pulsfrequenz davon abhänge, dass das Coffeïn in kleineren Dosen eine (centrale oder periphere) Erregung des Vagus verursache, die bei grösseren Dosen durch eine durch das Coffeïn erzeugte stärkere Reizung des excitomotorischen Apparates des Herzens übercompensirt werde. Seine Versuche über diese Fragen gaben dieser Ansicht jedoch keine festen Stützpunkte. Durch eine Reihe von Versuchen, die ich an Kaninchen ausführte, gelangte ich zu Resultaten, die mit denen der genannten Forscher völlig übereinstimmen, welche ich also nur zu bestätigen vermag: Nach intravenöser Injection kleinerer Mengen Coffeïn (1—2 cg an Kaninchen im Gewicht von ca. 2 kg) beobachtete ich zuweilen sogleich eine vermehrte Pulsfrequenz. In der Regel bewirkte indess die Injection einer geringen Menge Coffeïn eine Abnahme der Frequenz. In einem vereinzelten Falle war diese Abnahme sogar sehr bedeutend, indem die Pulsfrequenz, die zu Anfang des Versuches 95 in 30″ war, nach Injection von 22 mg Coffeïn bis auf 41 sank. Erst nach Injection von 65 mg stieg die Frequenz bis 112. Nach intravenöser Injection von grösseren Mengen Coffeïn (5—10 cg pro Kaninchen) erschien constant Steigerung der Pulsfrequenz. Die Versuche entsprachen jetzt aber auch nicht ganz dem, was man nach den Versuchen an isolirten Herzen erwarten konnte, indem die Pulsfrequenz nach erneuerter Injection von Coffeïn mehrmals etwas abnahm und erst, wenn noch mehr Coffeïn injicirt wurde, wieder zunahm. Die Gleichartigkeit, die alle Versuche mit isolirten Herzen hinsichtlich der Wirkung des Coffeïns auf die Pulsfrequenz

darbieten, die Regelmässigkeit, mit welcher die Frequenz allmählich, wenn immer mehr Coffeïn injicirt wird, stetig zunimmt, finden in den erwähnten Versuchen an Thieren durchaus kein Seitenstück. Es liegt nahe — wie auch Wagner geäussert hat — den Grund dieser Verschiedenheiten der beiden Versuchsreihen darin zu suchen, dass Coffeïn bei den Versuchen an Thieren eine — periphere oder centrale — Erregung des Vagus hervorrufe. Nach meinen Versuchen an isolirten Herzen muss die Möglichkeit, dass Coffeïn auf die nervösen Elemente des Herzens, welche bei Vagusreizung verminderte Pulsfrequenz hervorbringen, erregend wirken sollte, als ausgeschlossen betrachtet werden. Möglich ist es dagegen, dass das Coffeïn eine Erregung des Vaguscentrums hervorrief, welche dann mittels des N. vagus auf das Herz wirkte. Ist dies der Fall, so müssen wir erwarten, bei Kaninchen [1]) nach Coffeïninjection einen nachweisbaren Vagustonus zu finden. Um dieses Verhältniss zu untersuchen, stellte ich folgenden Versuch an.

Versuch XIII. Kaninchen. Gewicht 2350 g. Die Nn. vagi wurden präparirt, die Bewegungen des Herzens wurden mittels eines mit der A. carotis in Verbindung gesetzten Manometers aufgezeichnet. Die Pulsfrequenz war 114 in 30″. Es wurden nun in die Vena saphena 4 cg Coffeïn, in mehrere kleine Dosen vertheilt, injicirt. Die Pulsfrequenz stieg hierdurch bis 132; nun wurden die Nn. vagi durchschnitten, worauf die Pulsfrequenz bis 147 stieg.

Es gelang also, mittels dieses Versuches deutlichen Vagustonus nach Coffeïninjection nachzuweisen. Ich untersuchte darauf die Frequenzverhältnisse nach Durchschneidung der Nn. vagi.

Versuch XIV. An einem mittels Urethan betäubten Kaninchen, das 1900 g wog, wurden die Nn. vagi durchschnitten. Die Bewegungen des Herzens wurden mittels eines mit der A. carotis verbundenen Manometers registrirt. Ich injicirte Coffeïn in die Vena saphena. Die Pulsfrequenz zeigte folgende Veränderungen:

	Pulsfrequenz pro 30″
Normalbestimmung	147
1 cg Coffeïn injicirt	154
1 „ „ „	157—158
1 „ „ „	160
1 „ „ „	162
1 „ „ „	163—164
1 „ „ „	164—167
1 „ „ „	164—167

1) Dass nach intravenöser Injection von grossen Mengen Coffeïn (14 cg) bei Katzen Vagustonus gefunden wird, ist aus Johannsens Versuchen (l. c. S. 32) zu ersehen, obschon er selbst dies nicht hervorhebt. Es scheint mir jedoch nicht berechtigt, hieraus auf die Verhältnisse bei Kaninchen zu schliessen, indem bei



In diesem Versuche sind ganz ähnliche Erscheinungen zu beobachten wie in den Versuchen am isolirten Herzen. Jede Wiederholung der Coffeïninjection rief Erhöhung der Pulsfrequenz hervor, die letzte ausgenommen (es waren nun im ganzen 7 cg Coffeïn injicirt), die keine Veränderung hervorbrachte. Wir sahen indess, wie die Versuche anderer Forscher und meine eigenen das Ergebniss haben, dass kleinere Dosen Coffeïn bei Thieren mit unverletztem Nervensystem meistens Verminderung der Pulsfrequenz erzeugen, sowie, dass man nach anfänglicher Steigerung der Pulsfrequenz als Wirkung einer weiteren grösseren Gabe Coffeïn eine Verminderung der Frequenz beobachtet. Dieses Verhalten lässt sich indess weder an isolirten Herzen, noch an Thieren mit durchschnittenen Nn. vagi wahrnehmen, und es ist deshalb anzunehmen, dass die Wirkung des Coffeïns auf die beschleunigenden Herzganglien im lebenden Thiere mittels einer zu gleicher Zeit durch den genannten Stoff hervorgerufenen Erregung des Vaguscentrums modificirt werden kann.

Was die Druckverhältnisse in meinen Versuchen an Kaninchen betrifft, so stimmen diese völlig mit den von anderen Forschern beobachteten überein: nach Injection geringerer Mengen Coffeïn (1—3 cg pro Kaninchen) sah ich gewöhnlich eine Erhöhung des Druckes um 10—30 mm. Letzterer hielt sich in dieser Höhe oder sank bis ungefähr auf den anfänglichen Betrag, wenn die Dosis vergrössert wurde. Selbst nach Injection sehr bedeutender Mengen hielt sich der Druck ziemlich hoch, sogar in einem Falle, in welchem im ganzen 21 cg Coffeïn injicirt waren. Ueberall fand ich — was schon Aubert[1]) betonte — dass die Amplitude der Pulswelle bei stärkerer Coffeïnvergiftung bedeutend vermindert wurde. Da es aus meinen Versuchen an isolirten Herzen indess so deutlich hervorgeht, dass Coffeïn, auch wenn es nur in sehr geringer Menge im Blute sich findet, dennoch eine bedeutende Verminderung des Pulsvolumens des Herzens hervorruft, so lässt diese Steigerung des Blutdruckes sich schwerlich dadurch erklären, dass die während einer Zeiteinheit aus dem Herzen ausgetriebene Blutmenge zugenommen hat. Ich glaube deshalb, dass der Grund der Drucksteigerung in der von Wagner nachgewiesenen Erregung des vasomotorischen Centrums durch Coffeïn zu suchen ist, und kann seiner Ansicht völlig beistimmen, wenn er[2]) sagt: „Die Blutdrucksteigerung wird in erster Linie durch eine Reizung

diesen Thieren unter normalen Verhältnissen nur ein sehr geringer Grad des Vagustonus zu finden ist, oder ein solcher sich gar nicht nachweisen lässt.

1) Aubert, l. c. S. 612.

2) l. c. S. 63.



des vasomotorischen Centrums hervorgerufen; alle anderen Wirkungen des Coffeïns sind für die Blutdrucksteigerung von keiner oder nur sehr untergeordneter Bedeutung.“ Meines Erachtens hat Wagner indess, da ihm die Wirkung des Coffeïns auf die Herzmusculatur [1]) unbekannt war, in diesem Satze die Grenze zu eng gezogen. Meiner Ansicht nach beruht der Umstand, dass nach Injection von mässigen Dosen Coffeïn eine Blutdrucksteigerung oder doch ein ziemlich hoher arterieller Druck zu Stande kommt, darauf, dass der Widerstand im Gefässsysteme — wegen einer Erregung des vasomotorischen Centrums[2]) — stark zugenommen hat, während, wenn dieser Widerstand — wie es bei meinen Versuchen an isolirten Herzen der Fall war — unverändert geblieben wäre, wegen der starken Verminderung des Pulsvolumens des Herzens sicherlich ein bedeutendes Sinken des Blutdruckes hätte eintreten müssen. Ist diese Ansicht richtig, so muss es möglich sein, sie durch Untersuchungen am isolirten Herzen zu controliren, indem man an einem solchen Herzen, das gegen einen constanten Widerstand arbeitet, durch Injection von Coffeïn ein bedeutendes Sinken des Druckes hervorruft und darnach den Widerstand vermehrt. Dann muss der Druck wieder bis zu seinem vorherigen Werth oder noch höher steigen können. Um diese Verhältnisse zu untersuchen, stellte ich folgenden Versuch an:

Versuch XV. Kaninchen. Gewicht 2850 g. Das Herz wurde isolirt und der Lungen-Herzkreislauf auf übliche Weise hergestellt; 20′ nach Unterbindung der Aorta betrug die absolute Kraft des Herzens[3]) 122 mm. Hierauf begannen die Messungen. Bei der von mir angewandten Einstellung des Widerstandes betrug der Blutdruck 92 mm, die Pulsfrequenz 67 in 30″. Es wurden nun successive 3 mg, 3 mg und 2 mg Coffeïn injicirt. Nach jeder Injection erschien dasselbe Bild wie bei den früher angeführten Versuchen — Sinken des Blutdruckes und Steigen der Pulsfrequenz. Nach der letzten Injection war der Blutdruck 70 mm, die Frequenz 77. Ich vermehrte nun den Widerstand, indem ich die Einstellung der beiden Klemmschrauben veränderte, mittels deren er regulirt

1) So sagt Wagner (l. c. S. 63), die Ursache des nach grossen Dosen wahrgenommenen Blutdruckfallens müsse unentschieden dahingestellt bleiben.

2) Dass das Coffeïn directe contrahirende Wirkung auf die Gefässmusculatur üben sollte, ist nach Kobert's Durchleitungsversuchen an ausgeschnittenen Organen (Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXII. S. 91) nicht wahrscheinlich.

3) Hierunter verstehe ich — wie in der vorigen Abhandlung angegeben — denjenigen Druck, welchen das Herz auszuüben vermag, wenn der künstliche Kreislauf dadurch verschlossen wird, dass man die blutführende A. carotis zuklemmt.

wird. Der Blutdruck stieg nun bis 98 mm, die Pulsfrequenz hielt sich unverändert, und das Herz arbeitete unter dem veränderten Druck völlig regelmässig; die absolute Kraft betrug jetzt 115 mm.

Es wurden nun weiter 2 mg, 2 mg, 2 mg und 2 mg Coffeïn injicirt. Der Druck sank bis auf 80 mm, die Frequenz stieg bis auf 88; die absolute Kraft war 95 mm.

Der erste Theil des Versuches bestätigt völlig die im Vorhergehenden entwickelte Ansicht. Die Injection von 8 mg Coffeïn macht den Druck von 92 mm bis 70 mm sinken; die während einer Zeiteinheit vom Herzen ausgetriebene Blutmenge hat also bedeutend abgenommen; der Widerstand wird dann vermehrt, und der Druck steigt nun bis 98 mm, also 6 mm höher als der anfängliche Druck betrug, indem das Herz auch bei diesem Drucke regelmässig arbeitete. Es ist mir durchaus nicht zweifelhaft, dass wir im unversehrten Organismus ganz dasselbe Verhalten antreffen: schon nach Injection ziemlich kleiner Dosen Coffeïn wird die während einer Zeiteinheit vom Herzen ausgetriebene Blutmenge vermindert, eine gleichzeitige, starke Contraction der Gefässe bewirkt indess, dass der Blutdruck sich unverändert hält oder sogar noch steigt.

Ein eigenthümliches Verhalten zeigen die Messungen der absoluten Kraft. Während nach Injection von 8 mg Coffeïn der Blutdruck von 92 mm bis auf 70 mm, also um 23,9 Proc. sinkt, zeigt die absolute Kraft nur ein Sinken von 122 mm bis auf 115 mm, = 5,7 Proc. Während der Blutdruck also wegen des verminderten Pulsvolumens des Herzens stark gesunken ist, hat der Maximaldruck, den das Herz auf seinen Inhalt zu üben vermag, nur verhältnissmässig wenig abgenommen. Wie im Vorhergehenden erwähnt, hat Hedbom vor kurzem mittels seiner Versuche an ausgeschnittenen Herzen nachgewiesen, dass die durch die Aa. coronariae strömende Blutmenge durch Einwirkung des Coffeïns oft bedeutend zunimmt. Wenn dieses Verhalten in meinen Versuchen zur Geltung gekommen ist, so wird der gefundene Werth, 115 mm, im Verhältniss zur ursprünglichen absoluten Kraft sogar zu niedrig sein. — Dass die absolute Kraft des Herzens bei stärkerer Coffeïnvergiftung bedeutend abnimmt — wie der letzte Theil des Versuches zeigt — kann kein Befremden erregen.

Die hier mitgetheilten Versuche wurden mittels directer Injection der untersuchten Stoffe in das Gefässsystem angestellt. Da aber nach Rost's[1]) Versuchen an Kaninchen sowohl das Coffeïn als das

1) Rost, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVI. S. 57.

Theobromin, subcutan oder per os eingegeben, sich in grösserer Menge (ca. 20 Proc. der gegebenen Dosis) unverändert im Urin nachweisen lässt, so ist es keinem Zweifel unterworfen, dass diese Stoffe auch per os eingegeben wenigstens zum grossen Theil unverändert im Blute circuliren können und folglich im stande sind, ihre Wirkungen auf das Circulationssystem zu entfalten. Bei einem so schwer resorbirbaren Stoffe wie Theobromin wird es jedoch nicht leicht sein, diese Wirkungen zu beobachten, wenn der Stoff per os eingegeben wird.

Die Schlüsse, die sich meiner Meinung nach aus meinen Versuchen ziehen lassen, sind folgende:

Auf das isolirte Kaninchenherz üben Coffeïn und Theobromin, dem circulirenden Blut in geringer Menge zugesetzt, qualitativ die gleichen Wirkungen aus; diejenigen Dosen der genannten Stoffe, welche erforderlich sind, um quantitativ die gleiche Wirkung zu erzeugen, scheinen ebenfalls nicht sehr verschieden zu sein. Coffeïn und Theobromin bewirken:

1. Eine Erregung der beschleunigenden Herzganglien, wodurch die Pulsfrequenz erhöht wird. Innerhalb ziemlich weiter Grenzen nimmt die Erregung zu und die Pulsfrequenz steigt mithin, wenn die Dosis der betreffenden Stoffe vermehrt wird.

2. Eine Wirkung auf die Herzmusculatur, indem deren Elasticität geringer wird und das Pulsvolumen des Herzens somit abnimmt. Bei Vergrösserung der Dosis wird die Wirkung immer stärker.

Tritt nach einer geringen Dosis eine Steigerung der Pulsfrequenz ein, ohne dass die Elasticität der Herzmusculatur sonderlich beeinträchtigt wird, so kann ein geringes Steigen des Blutdruckes entstehen; wird der Herzmuskel durch dieselbe Dosis dagegen stärker beeinträchtigt, so entsteht ein Sinken des Druckes. Nach etwas grösseren Dosen tritt aber constant ein Sinken des Druckes ein, das mit anwachsenden Dosen zunimmt.

Die zur Digitalingruppe gehörenden Stoffe können bei derartig vergifteten Herzen die Elasticität des Herzmuskels vermehren und hierdurch den Blutdruck zum Steigen bringen.

Die Verminderung der Pulsfrequenz, die man nach kleinen Dosen Coffeïn häufig bei Kaninchen bemerkt, beruht auf einer durch diesen Stoff hervorgerufenen

Reizung des Vaguscentrums. Diese Wirkung ist ebenfalls der Grund, weshalb man bei fortgesetzten Injectionen von Coffeïn kein regelmässiges Steigen der Pulsfrequenz nach jeder Injection beobachtet.

Das Steigen des Blutdruckes, das man nach Injection von Coffeïn an Thieren beobachtet, wie auch der Umstand, dass der Blutdruck sich nach grösseren Dosen dieses Stoffes hoch hält, obgleich die während einer Zeiteinheit vom Herzen ausgetriebene Blutmenge stark vermindert ist, beruht auf einer durch das Coffeïn hervorgerufenen Erregung des vasomotorischen Centrums, wodurch eine starke Zunahme des Widerstandes im Gefässsystem entsteht.

XXIV.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie
zu Wien.

Ueber die Wirkung des Nicotins auf die Athmung nebst einem Anhange über die Wirkung des Nicotins auf den Kreislauf.

Von

Dr. Heinrich Winterberg.

(Mit Tafel I.)

I. Ueber den Einfluss des Nicotins auf die Athmung.

Als wichtiger Bestandtheil eines fast allgemein verbreiteten menschlichen Genussmittels hat das Nicotin seit lange die Aufmerksamkeit der Aerzte gefesselt. Durch klinische Beobachtung wurde das Gesammtbild der acuten und chronischen Nicotinvergiftung in grossen Zügen zusammengefasst, in die einzelnen Erscheinungen desselben hat sich die experimentelle Analyse vertieft. An Kalt- und Warmblütern stellte man Versuche an, und bis in feinste Details prüften namhafte Forscher aller Nationen den Einfluss des Nicotins auf die Musculatur, das centrale und periphere Nervensystem, auf das Herz und die Gefässe, sowie auf die Bewegungen des Darmes.

Um so mehr musste es auffallen, dass gerade die mächtigste Wirkung des Nicotins, durch die es das Leben mittelbar vernichtet — und das ist seine Wirkung auf die Respiration — bisher nicht Gegenstand einer systematischen Untersuchung geworden ist. Dabei wurde keineswegs übersehen und schon von den ersten Forschern deutlich hervorgehoben, dass der Tod bei der acuten Nicotinvergiftung stets durch Lähmung der Athmung erfolge. Dieser Umstand, sowie eine Reihe in der Casuistik der acuten und chronischen Nicotinvergiftung vorliegender Angaben über Störungen der Respiration boten den unmittelbaren Anlass, der Frage nach dem Einflusse des Nicotins auf die Athmung näher zu treten. Diese Aufgabe konnte um so zuversichtlicher in Angriff genommen werden, als zur Lösung derselben eine bereits ausgebildete Methodik zur Verfügung stand.

Ueberblicken wir die auf unseren Gegenstand bezüglichen literarischen Documente, so haben wir folgende meist durch einfache Betrachtung gewonnene Beobachtungen zu verzeichnen.

Zunächst beschäftigte sich mit den durch Nicotin bedingten Respirationsstörungen eingehender v. Praag[1]), der auch die ältere Literatur in Rücksicht auf diesen Punkt sichtete. Nach ihm hätten alle früheren Beobachter auf die Application von Nicotin Beschleunigung der Respiration folgen sehen. Die spätere Retardation derselben sei jedoch ihrer Aufmerksamkeit entgangen. Gerade auf diese müsse aber das Hauptgewicht gelegt werden, da nur sie bei allen Thierklassen constant sei, während eine Beschleunigung nur ausnahmsweise bei Säugethieren gefunden würde.

Traube[2]) stellte fest, dass bei der acuten Nicotinvergiftung dem Erlöschen der Herzthätigkeit stets die Einstellung der Athmung vorangehe und bezog diese Erscheinung auf eine Lähmung des Respirationsnervencentrums. Von ihm stammt auch die merkwürdige Beobachtung, dass selbst bei starker Curarevergiftung und regelmässig unterhaltener künstlicher Respiration durch Nicotin kräftige spontane Inspirationen hervorgerufen werden. Als Versuchsthiere hat Traube Hunde benützt.

An Traube schliessen sich Rosenthal[3]) und dessen Schüler Anrep[4]) an.

Ersterer führt aus, dass das Nicotin auf den Respirationsapparat zuerst erregend und dann lähmend wirke, so zwar dass bei Säugethieren anfangs eine beträchtliche Steigerung der Athemfrequenz auftrete, die bei grösseren Dosen in einen inspiratorischen, selbst zum Tode führenden Krampf übergehen könne. Auf die Vermehrung folge eine mehr oder weniger bedeutende, sich allmählich verlierende Verringerung der Respirationsfrequenz. Die Section der Vagi habe auf den Ablauf dieser Erscheinungen keinen Einfluss. Dieses Verhalten wird auch von Truhart[5]) bestätigt. Dagegen hatte sich be-

1) v. Praag, Toxikologisch-pharmako-dynamische Studien. Virchow's Archiv Bd. VIII. S. 56. 1855.

2) Traube, Versuche über den Einfluss des Nicotins auf die Herzthätigkeit. Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie Bd. I. S. 303. Berlin 1871 und Allgem. med. Centralzeitung 1862.

3) J. Rosenthal, Ueber die physiologische Wirkung des Nicotins. Centralblatt f. med. Wissenschaft. 1863. Nr. 47. S. 737.

4) B. v. Anrep, Neue Erscheinungen der Nicotinvergiftung. Du Bois-Reymond Archiv. 1879. Suppl. S. 167.

5) Truhart, Dissertation. Dorpat 1869.

züglich desselben Punktes Cl. Bernard[1]) schon früher ganz entgegengesetzt geäussert, indem er behauptete, dass die Wirkung des Nicotins, das die Athmung beschleunige und vertiefe, durch den Vagus vermittelt und durch Durchschneidung desselben unterdrückt werde.

Anrep, der an Fröschen experimentirte, fand ebenfalls zuerst Beschleunigung, dann Verlangsamung der Athmung, bei grösseren Dosen jedoch sofortige Verlangsamung bis zum Stillstand der Respiration. In einer zweiten Mittheilung[2]) berichtet er über ähnliche Erfahrungen bei Kaninchen.

Die Befunde Anrep's werden auch von Tamassia[3]) bestätigt, der weiter behauptet, dass der Nicotismus acutissimus gleichmässig durch Erschöpfung der Herzinnervation und der Athmung tödtet.

Die stark beschleunigende Wirkung des Nicotins auf die Respiration der Tauben selbst in minimalen Dosen wird besonders von Falck und Meyer[4]) hervorgehoben.

Etwas ausführlicher, wenn auch bei weitem nicht erschöpfend, behandeln den Einfluss des Nicotins und einiger verwandter Körper auf die Athmung einerseits Moore und Row[5]), andererseits Langley und Dickinson[6]).

Die ersteren, denen wir vergleichende Untersuchungen über Piperidin, Coniin und Nicotin verdanken, schreiben allen 3 Droguen bei Säugethieren zuerst eine geringe Beschleunigung und Vertiefung der Athmung zu, auf die bei Coniin und Nicotin später Verlangsamung mit Abflachung und endlich Erlöschen der Respiration folgt. Sie bestätigen die geringe Beeinflussung des Herzens selbst bei letalen Dosen. Die Injection von Nicotin, Coniin und Piperidin während der Vagusapnoe bedingt nach den genannten Autoren Auftreten von Ath-

1) Cl. Bernard, Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. Cours de médecine du college de France.

2) B. v. Anrep, Neue Erscheinungen der Nicotinvergiftung. Du Bois-Reymond Archiv. 1880. S. 209.

3) Tamassia, Sul decorso della temperatura durante l'avelenamento acutissimo con nicotina e su alcuni sintomi in questa intossicazione. Riv. sperim. IX. p. 61. Ref. in Virchow-Hirsch Jahrb. Bd. XVIII. 1883. S. 440.

4) Falck und Meyer, Dissertation. Kiel. Ref. in Virchow-Hirsch Jahrb. Bd. I. 1891. S. 434.

5) B. Moore and R. Row, A comparison of the physiological actions and chemical constitution of piperidina, coniine and nicotin. The journal of Physiologie Vol. XXII. p. 273. 1897—1898.

6) Langley and Dickinson, Pituri and Nicotin. The journal of Physiologie Vol. XI. 1890. p. 265.



mungen und Athemschwankungen an der Blutdruckcurve. Sie lassen unentschieden, ob die Excitation und folgende Lähmung central oder peripher bedingt sind, gesichert erscheint ihnen nur die lähmende Wirkung auf die Peripherie, doch gaben sie die Möglichkeit einer leichten Paralyse der Centren zu. Die Wirkung des Nicotins auf Nerv und Muskel setzen sie mit der des Curare in Parallele und erklären auf diese Weise die lähmende Wirkung auf die Athmung. Auch Langley und Dickinson constatiren bei grösseren Dosen von Pituri und Nicotin Paralyse der motorischen Nervenendigungen. Des weiteren finden sie, dass wenn die Athmung durch eine einzelne Dosis von Pituri vernichtet wird, dies gewöhnlich plötzlich geschieht, dagegen nur allmählich bei Verabreichung wiederholter kleinerer Gaben. Sie behaupten, dass nach Vernichtung der Athmung durch Nicotin diese nach kleineren Dosen durch künstliche Ventilation wiederhergestellt oder nach grösseren wenigstens abortiv wachgerufen werden könne. Endlich geben sie in Uebereinstimmung mit Rosenthal an, dass, wenn bei Kaninchen die Athmungsmuskeln mit in die Krämpfe einbezogen sind — und das sei gewöhnlich der Fall — Inspirationstetanus eintrete.

Sehr unvollständig und meist nur flüchtig erwähnt sind die Störungen der Respiration bei den sehr zahlreichen an Menschen beobachteten Nicotinvergiftungen. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um Intoxication durch Rauchen oder durch Kauen von Tabaksblättern, manchmal durch Application von Tabaksklystieren und nicht selten um Vergiftungen durch Auflegen von Tabaksblättern, Decocten aus diesen, selbst von Schnupftabak auf Wunden, Geschwüre und Hautausschläge.

In der Schilderung der einzelnen Krankheitsbilder stösst man gewöhnlich auf ziemlich unbestimmte Ausdrücke, wie Schwerathmigkeit, Brustkrampf, Brustenge, Beklemmung u. s. w. Namentlich beim chronischen Nicotismus ist die Beurtheilung dieser Symptome durch gleichzeitige Angaben über Affectionen des Herzens erschwert.

Immerhin zeigt namentlich die Symptomatologie der acuten Nicotinvergiftung beim Menschen eine weitgehende Uebereinstimmung mit den experimentell an Thieren gewonnenen Erfahrungen.

Boehm [1]) erwähnt, dass beim ungewohnten Raucher die Respiration mühsam und schwer sei, und dass in schwereren Fällen die Athembeschwerden sich zu wirklichen Stickanfällen steigerten oder gleich mit diesen beginnen.

1) Boehm, Naunyn und Boeck, Handbuch der Intoxicationen in Ziemssen, Handb. d. spec. Pathol. und Therapie. Bd. XV. S. 444.



Deutsch[1]) verzeichnet in einem Falle acuter Vergiftung eine auffallende Affection des Respirations- und Stimmorganes, die sich durch stürmisches Athmen und beinahe vollständige Aphonie äusserte. Der Patient wurde gerettet, doch blieb lange Schwerathmigkeit zurück.

Ungleich häufiger wird Verlangsamung der Respiration beschrieben, die bald als vertieft, bald als oberflächlich geschildert wird, ohne dass jedoch prognostische Schlüsse aus diesen Beobachtungen gezogen würden.

Dass der Tod eine Folge von Athemlähmung sei, wird von Husemann[2]), Dornblüh[3]) und Jacoby[4]) hervorgehoben.

Eine reiche Auswahl casuistischer Mittheilungen über acute und chronische Nicotinvergiftungen ist in den Aufsätzen von Rochs[5]), Dornblüh, Favarger[6]) und Jacoby enthalten.

Ich gehe nun zur Darstellung meiner eigenen Experimente über.

Zunächst wurden, um den ganzen Ablauf der durch Nicotin erzeugten Störungen der Respiration zu studiren, zahlreiche Versuche an weissen Mäusen und Ratten angestellt. Zur Verwendung gelangte in diesen, wie auch in allen übrigen Experimenten eine wässerige 2procentige Lösung von Nicotin pur. (Merck). Die Application geschah gewöhnlich durch intraperitoneale, gelegentlich auch durch subcutane Injection. Die anfangs durch blosse Beobachtung gewonnenen Resultate wurden später stets durch graphische Registrirung verificirt. Zu diesem Zwecke stand der Brustkorb der gut gefesselten Thiere durch ein über dem Sternum eingesetztes, mit einem über eine Rolle geleiteten Faden armirtes Doppelhäkchen in Verbindung mit einem Schreibhebel, wie solche von Knoll bei der Verzeichnung der Thätigkeit der 4 Herzabtheilungen verwendet werden. Die Schreibung erfolgte auf eine berusste, gleichmässig rotirende Trommel. Es entsprechen demnach an den beigegebenen Illustrationen den Exspirationen die aufsteigenden, den Inspirationen die absteigenden Curventheile.

Auf diese Weise wurde gefunden, dass die durch Nicotin ausgelösten Erscheinungen von Seiten der Athmung in erster Reihe von der Menge des beigebrachten Giftes abhängig sind.

1) Deutsch, Preuss. Medic. Vereins-Zeitg. N. VIII.

2) Husemann in Penzoldt-Stintzing's Handbuch der spec. Therapie. Jena 1895. S. 265.

3) Dornblüh, Sammlung klin. Vorträge von Volkmann. 1877. Nr. 122.

4) Geo W. Jacoby. Die chronische Tabaksintoxication. Berliner Klinik. Heft 126.

5) Rochs, Schmid's Jahrb. 1889. S. 222.

6) H. Favarger, Wiener med. Wochenschr. 1887. Nr. 11—14.



Injicirt man weissen Mäusen 0,01 g Nicotin intraperitoneal, so kommt es fast momentan zur Entwickelung allgemeiner tonisch-klonischer Krämpfe, zum Stillstand der Athmung in Exspirationsstellung und, während noch einige terminale Athemzüge erfolgen, binnen wenigen Minuten zum Eintritt des Todes.

Dosen von 0,001 g Nicotin sind ebenfalls fast immer tödtlich. Sie bewirken heftige Flimmerkrämpfe, die besonders schön an den äusserst lebhaften, zitternden und peitschenden Bewegungen der Barthaare zum Ausdrucke gelangen, mit Verlangsamung der Athmung, an Dauer immer zunehmenden exspiratorischen Stillständen derselben, die anfangs noch von tiefen Inspirationen unterbrochen sind, welche aber bald flacher und seltener werden, um endlich in Form kurzer, schnappender Inspirationen zu erlöschen. In einzelnen Fällen jedoch kann auch nach dem Auftreten langer exspiratorischer Pausen noch Erholung eintreten, indem die Athmung allmählich wieder regel mässig wird und an Frequenz zunimmt.

Dosen von 0,0001—0,0002 g Nicotin zeigen desgleichen eine ziemlich constante Wirkung. Manchmal treten allerdings entweder gar keine oder nur wenig ausgeprägte Erscheinungen auf, gewöhnlich beobachtet man indess folgendes, in seinen Einzelheiten etwas variables Vergiftungsbild:

Unmittelbar nach der Injection tritt ebenso wie bei Verwendung grösserer Dosen starke Unruhe des Thieres auf, welche die genaue Beobachtung durch einige Secunden stört. Dieselbe ist wahrscheinlich von dem schmerzhaften Reize des Nicotins auf das Peritoneum abhängig, da sie auch eintritt, wenn nach dem Einstiche der Injectionsnadel völlige Ruhe des Thieres abgewartet und dann erst eingespritzt wird, während in gleicher Weise vorgenommene Injection physiologischer NaCl-Lösung ohne Zeichen schmerzhafter Reaction ertragen wird. Nach eingetretener Beruhigung befindet man sich je nach der Dauer des Stadiums der Unruhe und je nach der Schnelligkeit, mit welcher die Resorption erfolgt, entweder schon im Beginne deutlich entwickelter Intoxicationserscheinungen oder es kommt durch kürzere bis längere Zeit zur Herstellung des normalen Athemtypus. Dieser ist entsprechend dem Gesetze der verkehrten Proportionalität zwischen Körpergrösse und Zahl der Athemzüge ein überaus frequenter und beträgt nach wiederholt vorgenommenen Zählungen 150—200 Respirationen in der Minute. Die demnach schon physiologisch sehr bedeutende Athemfrequenz erfährt nun unter dem Einflusse der angegebenen kleinen Nicotinmengen eine sehr wesentliche, selbst das drei- und vierfache der ursprünglichen betragende Vermehrung. Es

kann derselben noch ein kurzes Stadium von Vertiefung der Respiration ohne Aenderung der Frequenz vorangehen, ein Verhalten, welches gerade bei Verwendung der kleinsten Dosen, selbst noch bei Gaben von 0,00002 g, beobachtet wurde.

In der Regel setzt aber die Tachypnoe ziemlich plötzlich ein. Sehr oft wird sie von einem Anfall allgemeiner Krämpfe eingeleitet und ist von sehr ausgeprägtem Flimmern der Barthaare begleitet. Auch im späteren Verlaufe wiederholen sich diese Anfälle mehr oder weniger häufig, sind aber dann meist von kürzerer Dauer und geringerer Intensität. Der erste Anfall muss der Entwickelung der Athembeschleunigung nicht nothwendig vorausgehen, es kann auch das Umgekehrte der Fall sein. Anstatt der ersten Beschleunigung tritt zuweilen eine langsamere und zugleich vertiefte, von längeren inspiratorischen Stillständen unterbrochene Athmung ein (Fig. 1 b, Taf. I), die noch nachträglich von ausgeprägter Tachypnoe gefolgt sein kann (Fig. 1 c Taf. I).

Die Beschleunigung der Athmung, die sehr lange, 5 Minuten und darüber, andauern kann, geht auf ihrer Höhe meist mit starker Abflachung der Athemzüge einher (Fig. 1 c Taf. I). Doch kann mit sehr bedeutender Tachypnoe auch deutliche Tiefathmung in Verbindung treten (Fig. 2 b Taf. I).

Es erfolgt nun entweder ein allmähliches Abklingen der Tachypnoe (Fig. 2 c und d Taf. I), ob sie nun rein oder in den geschilderten Combinationen auftritt, bis zur dauernden Rückkehr zur Norm, oder es schliesst sich an die erste Beschleunigung eine zweite Periode an, in welcher die Athmung wieder langsamer wird und von inspiratorischen Pausen unterbrochen ist (Fig. 1 d Taf. I), worauf abermals secundäre Schnellathmung eintreten kann. Diese geht ihrerseits langsam in den normalen Typus über, oder sie entwickelt periodische Schwankungen, die mit schnellen, flachen Athemzügen beginnend mit langsameren und tieferen endigen. Diese Perioden können später von inspiratorischen Stillständen gegeneinander abgegrenzt sein. Treten im Verlaufe der Tachypnoe gehäufte Anfälle von Krämpfen ein, so pflegt einem jeden solchen Anfall eine Reihe verlangsamter und zugleich vertiefter Respirationen zu folgen, worauf erst wieder die Schnellathmung einsetzt, bis sie abermals durch einen Anfall unterbrochen wird.

Bei Injection etwas grösserer Dosen als 0,0001 g, bisweilen auch schon bei dieser Gabe, schliessen sich, entsprechend der Aufnahme immer grösserer Giftmengen, an die zuerst beschleunigte Athmung später verlangsamte Athemzüge an, die entweder sofort tetanische

Exspirationen aufweisen oder auch einen Uebergang von Stillständen in Inspiration zu solchen in Mittelstellung und Exspiration erkennen lassen.

Narkotisirte Thiere zeigen bei kleinsten Dosen häufig gar keine Erscheinungen, bei grösseren Gaben kommt es zur Vernichtung der Athmung in der gewöhnlichen Weise.

Bei narkotisirten Ratten sind die Symptome im wesentlichen dieselben. Wurde curarisirten Ratten während regelmässiger künstlicher Ventilation Nicotin in kleinen Mengen injicirt, so traten mitunter einzelne spontane Athemzüge auf.

Bei tödtlichen Nicotindosen konnte stets festgestellt werden, dass auch nach der völligen Vernichtung der Athmung die Herzthätigkeit noch längere Zeit im Gange blieb.

Bei Mäusen, welche an mehreren aufeinander folgenden Tagen zum Versuche verwendet wurden, liessen die durch Nicotin erzeugten Störungen der Respiration keine Aenderung in ihrem Ablaufe erkennen. Auch die Flimmer- und Muskelkrämpfe fehlten bei wiederholten Injectionen nie, waren aber einmal bedeutend geringer.

Bei Kaninchen fand Aurep (l. c.) nach Application einer zur Verlangsamung der Respiration führenden Nicotindosis 2 bis 4 Tage hindurch ein vollständiges Fehlen der Krämpfe, wenn er innerhalb dieser Zeit eine neuerliche Vergiftung herbeiführte. Es scheinen demnach in diesem Punkte zwischen den verschiedenen Thierarten Differenzen zu bestehen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Experimente, in denen die Versuchsbedingungen im wesentlichen nur durch die Aenderung der applicirten Giftgaben variirt wurden, lassen folgende Schlüsse zu:

Das Nicotin wirkt je nach der Grösse der verwendeten Dosis entweder rein erregend auf die Athmung oder zuerst erregend und dann lähmend, oder endlich lähmend ohne erkennbares vorausgehendes Erregungstadium. Die erregende Wirkung auf die Respiration ist im allgemeinen charakterisirt durch Beschleunigung, die lähmende durch Verlangsamung der Respiration mit Auftreten langer exspiratorischer Pausen. Der Nicotintod erfolgt durch primären Stillstand der Athmung.

Diese Sätze stehen in guter Uebereinstimmung mit den von den citirten Autoren gemachten Beobachtungen und gestatten die oft nur einzelne Details betreffenden Resultate derselben einheitlich mit einander zu verknüpfen. Ein Widerspruch ergiebt sich nur gegenüber der ursprünglich von Rosenthal gemachten und von Langley und Dickinson bestätigten Angabe, dass bei grösseren Dosen



und namentlich während der heftigen Krämpfe infolge Mitbetheiligung der Inspirationsmuskeln selbst tödtlicher Inspirationstetanus entstehe. Da sich die Beobachtungen dieser Autoren auf Experimente an Hunden und Kaninchen beziehen, also mit den angeführten nicht direct vergleichbar sind, kann auf eine Discussion derselben erst später eingegangen werden.

Wo in den obigen Experimenten Stillstand in Inspiration auftrat, handelte es sich immer noch um excitirende Dosen. Diese Stillstände standen in keinen Zusammenhang mit den allgemeinen Krämpfen und waren stets von viel kürzerer Dauer als die dem Tode vorausgehenden expiratorischen.

Um fernere Aufschlüsse über die Wirkungsweise des Nicotins auf die Athmung zu erlangen, insbesondere um den Angriffspunkt des Giftes bestimmen und eine Reihe anderer theoretisch und praktisch wichtiger Fragen lösen zu können, erschien es nothwendig, die Versuchsbedingungen mannigfaltiger zu gestalten. Es wurden deshalb eine Reihe weiterer Experimente an Kaninchen ausgeführt, weil sich dieselben nach den Ausführungen Knoll's[1]) bei Vermeidung sensibler Erregungen auch ohne Narkose sehr gut zur Beobachtung der Athmung eignen, die in Betracht kommenden Operationen an ihnen leicht ausgeführt werden können und weil endlich das Verhalten der Respiration nach Ausführung der geplanten Eingriffe (Abklemmung der Hirnarterien, Vagussection u. s. w.) gerade bei Kaninchen durch zahlreiche einschlägige Untersuchungen genauer bekannt ist und deshalb leichter zum Vergleiche herangezogen werden kann. Abgesehen von den dem speciellen Zwecke jedesmal angepassten Versuchseinrichtungen, wurde so verfahren, dass die Trachea der Kaninchen durch eine Canüle mit dem von Knoll[2]) angegebenen geschlossenen Luftraum in Verbindung gesetzt wurde, von wo nach Uebertragung der erhaltenen Impulse auf eine Marey'sche Trommel die Registrirung auf einem Ludwig'schen Kymographion erfolgte. Auch hier entsprechen die Inspirationen den absteigenden, die Exspirationen den aufsteigenden Curventheilen.

Ausser der Athmung wurde jedesmal die Zeit in Intervallen von Secunden und die Vornahme der verschiedenen Eingriffe vom Beginne bis zu ihrem Abschluss verzeichnet. In einer grösseren Versuchszahl wurde überdies die Spannung des arteriellen Systems von

1) Knoll, Sitz. d. Acad. d. Wiss. Bd. LXXXVIII. III. S. 480. 1883.

2) Knoll, Beiträge zur Lehre von der Athmungsinnervation. I. Mittheilung. Athmung bei Erregung des Halsvagus durch seinen eigenen Strom. Ebenda. Bd. LXXXV. S. 283. 1882.



der mit einem Quecksilbermanometer verbundenen Carotis aus fortlaufend gemessen. Das Nicotin wurde in genauer Dosirung mit Berücksichtigung des Körpergewichtes fast ausnahmslos in die Jugularis externa injicirt.

In erster Linie musste geprüft werden, ob sich die bei Kaninchen durch Nicotin erzeugten Vergiftungsbilder bezüglich der Störungen der Respiration mit den an Ratten und Mäusen gemachten Erfahrungen deckten. In dieser Absicht wurde zunächst der Ablauf der Nicotinvergiftung bei Kaninchen theils an der Respirationscurve allein, theils an dieser und der Blutdruckcurve zusammen verfolgt. Es ergaben sich dabei je nach der Grösse der Dosis und je nach dem Umstande, ob es sich um eine einzelne, um einige wenige oder um gehäufte Injectionen handelte, folgende Verhältnisse.

Als kleinste noch deutlich wirksame Einzeldosis erwies sich für ein mittelschweres Thier (1500 g) eine Menge von 0,05 mg Nicotin, wobei kleinere individuelle Schwankungen nach unten, grössere, wenn auch selten, nach oben beobachtet wurden. Die auf diese Art erzeugten Respirationsstörungen verlaufen stets in der gleichen charakteristischen Weise. Unmittelbar nach der Injection, oft noch ehe dieselbe beendigt ist, erfolgt in Inspirationsstellung eine sehr bedeutende Abflachung der einzelnen Athemzüge mit einer wesentlichen Frequenzzunahme derselben. Die Höhe der Excursionen sinkt auf $1/3$ der ursprünglichen und tiefer, während die Zahl der Athmungen auf das drei- bis vierfache steigt.

Die Dauer dieser ersten, durch Schnell- und Flachathmung ausgezeichneten Phase beträgt 2—5 Secunden. Indem schon gegen das Ende derselben die Respirationen bei gleichzeitiger Vertiefung etwas von ihrer Beschleunigung einbüssen, erfolgt der Uebergang in eine neue Periode. Diese ist durch Schnell- und gleichzeitige Tiefathmung charakterisirt, wobei auch die Mittellage des Zwerchfelles deutlich gegen die Inspirationsstellung verschoben ist, und hat eine wesentlich längere Dauer, indem sie gewöhnlich erst innerhalb mehrerer Minuten (2—5) allmählich abklingt, so zwar, dass zunächst die Polypnoe, später auch die Tachypnoe verschwindet. Die letztere bleibt in der eben geschilderten zweiten Phase meist hinter der Frequenz der ersten Periode etwas zurück. Ihr Rhythmus ist gegenüber dem ursprünglichen zwei- bis dreimal beschleunigt. Die Vertiefung der Athmung beträgt in ausgeprägten Fällen etwa $1/1$—$1/3$ der Normalelevation.

Die zweite Phase, niemals die erste, es sei denn gegen Ende derselben, kann von sehr heftigen und lange dauernden tonisch-

klonischen Krämpfen der Gesammtmusculatur begleitet sein. Ihr Beginn fällt sogar meist in einen Zeitpunkt, wo das zweite Stadium bereits voll entwickelt ist. Während der Dauer desselben wiederholen sie sich bisweilen in einzelnen Anfällen, doch steht ihr Auftreten mit der Entwickelung der Tachy- und Polypnoe in keinem directen Zusammenhange, da sie auch bei guter Ausbildung von Schnell- und Tiefathmung völlig ausbleiben können. Zu ihrer Entstehung scheinen schon etwas grössere Dosen nothwendig zu sein.

Vergleicht man das zeitliche Verhältniss der Veränderungen der Respiration zu den an der Blutdruckcurve zum Ausdrucke gelangenden und schon von Traube genau beschriebenen Erscheinungen, so zeigt sich, dass die erste Phase in ihrer Entstehung zusammenfällt mit dem Beginn der Blutdrucksenkung. Ebenso geht im allgemeinen die zweite Periode mit der Steigerung des Blutdruckes Hand in Hand. Doch kann beim Einsetzen derselben der Blutdruck noch weiter abfallen und die Vermehrung und Vertiefung der Athemzüge bereits die Höhe ihrer Ausbildung erreicht haben, da der arterielle Druck noch im Steigen begriffen ist. Der weitere Verlauf ist bezüglich der Respiration ein viel constanterer als hinsichtlich des Verhaltens des Blutdruckes, der mannigfache Variationen aufweist, indem bald ein längeres, bald ein kürzeres Stadium der Blutdrucksteigerung von sehr verschiedenen Intensitätsgraden beobachtet wird. Die einzelnen Krampfanfälle bedingen nicht selten neue, oft jähe und steile Erhebungen der Blutdruckcurve, während sie auf die Respiration von nur geringem oder gar keinem Einfluss sind. In der Regel aber sinkt der Blutdruck bei allmählicher gleichmässiger Abnahme der Tachypnoe mehr oder weniger tief unter das Anfangsniveau, bleibt dann dauernd etwas erniedrigt oder kehrt mit der Wiederherstellung des normalen Athmungsrhythmus ebenfalls zu dem früheren Stand zurück.

Die geschilderten Verhältnisse werden durch Fig. 3 auf Taf. I anschaulich dargestellt. Um sie hervorzurufen, kann die angegebene Minimaldosis von 0,05 mg als Einzelgabe bis auf das zehnfache, also auf 0,5 mg gesteigert werden.

Nach vollständiger oder doch annähernder Restitution der physiologischen Verhältnisse kann die Injection selbst der zwei- bis dreifachen Minimaldosis drei-, vier- und fünfmal wiederholt werden, ohne dass der beschriebene Symptomencomplex eine wesentliche Aenderung erfahren würde. Nur hinsichtlich der Dauer und der Intensität der einzelnen Erscheinungen treten Unterschiede auf, indem manche derselben abgeschwächt, andere verstärkt werden. Am wenigsten

beeinflusst wird der Ablauf der ersten Phase, die nur dann ausbleibt, wenn die Injectionen fast unmittelbar aufeinander folgen. Dagegen erfährt die Dauer der zweiten Periode fast immer eine bedeutende Abkürzung und der Grad der Schnell- und Tiefathmung bleibt immer mehr zurück. Diese nur quantitativen Unterschiede fallen um so mehr in die Augen, je weniger die nacheinander benützten Dosen in ihrer Höhe differiren. Sind dagegen ihre Abstände bedeutend, so kann selbst das Umgekehrte der Fall sein, namentlich wenn die erste Dosis sehr klein gewählt wurde. Die das zweite Stadium begleitenden Krämpfe pflegen bei wiederholter Nicotinapplication überhaupt nur dann wieder aufzutreten, wenn gleichzeitig die Dosis eine beträchtliche Steigerung erfährt. Die Blutdruckcurve zeigt bei mehrfacher Injection, hauptsächlich im dritten und vierten Stadium Traube's Veränderungen, indem die der ersten Blutdrucksenkung folgende Steigerung geringer und kürzer ist, während umgekehrt die spätere Senkung des arteriellen Druckes tiefer wird und bedeutend länger anhält.

Fährt man mit der Injection kleiner Nicotinmengen immer weiter fort, so tritt endlich ein Zeitpunkt ein, wo das Vergiftungsbild rücksichtlich der Respiration eine auffallende Veränderung erleidet. Die erste Phase allerdings zeigt keinerlei Abweichung, in der zweiten Periode tritt aber an Stelle der Beschleunigung eine Verlangsamung der Athmung, wobei die Vertiefung derselben bestehen bleibt. Für den einzelnen Fall ist diese Verlangsamung und Vertiefung der Respiration ohne das Auftreten anderer Erscheinungen an eine in sehr engen Grenzen schwankende Dosis gebunden und wird deshalb nur relativ selten beobachtet. In der Mehrzahl der Fälle treten mit der Verlangsamung und Vertiefung der Athmung gleichzeitig gedehnte Exspirationen auf, die bald kürzer, bald länger persistiren. Dann erst kommt es zu einfacher Vertiefung der noch verlangsamten Athemzüge und allmählich unter Nachlass auch dieser Phänomene zur Wiederkehr des normalen Athemtypus.

Injicirt man von vornherein eine mittlere Nicotindosis, etwa 1—2 mg, so unterscheiden sich die auftretenden Respirationsstörungen in nichts von den eben gemachten Angaben (Fig. 4 Taf. I). Dagegen bestehen wichtige Differenzen hinsichtlich der begleitenden Umstände. Während nämlich bei successiver Einwirkung des Nicotins bis zu der genannten Höhe entweder gar keine oder nur geringfügige Krämpfe auftreten, entfalten dieselben eine ausserordentliche Heftigkeit und eine sehr lange Dauer, wenn eine solche grössere Gabe auf einmal beigebracht wird. Ebenso different ist das Ver-

halten der Blutdruckcurve. Ist die Giftmenge nur stufenweise vermehrt worden und wird nun die zur Verlangsamung und Vertiefung der Respiration eben noch nöthige Dosis hinzugefügt, so folgt auf die erste Senkung des Blutdruckes nur eine kurze, verhältnissmässig geringe Steigerung desselben, die hierauf in die zweite Druckabnahme übergeht. Hingegen zeigt die Blutdruckcurve einen steilen und hohen Anstieg, wenn zur Erzielung des beschriebenen Effectes auf die Athmung nur eine einzelne entsprechende Gabe applicirt wurde. In diesem Falle verweilt der Blutdruck auch erheblich länger auf dem erreichten höheren Niveau, von welchem er später allerdings gleich tief absinkt. Es erfolgt aber gewöhnlich kein völliger Ausgleich mehr, sondern die arterielle Spannung bleibt dauernd vermindert.

Auch eine mehrfache Injection einer 1—2 mg betragenden Dosis wird von sehr vielen Thieren vertragen, ohne dass sich die auftretenden Phänomene in ihrem Wesen änderten. Die Verlangsamung der Athmung namentlich in der exspiratorischen Phase wird noch deutlicher, auch die Vertiefung der Respiration ist vorhanden und diese Erscheinungen bilden sich langsamer zurück als beim ersten Mal. Die Krämpfe hingegen treten wieder in den Hintergrund, fehlen sogar völlig. Die Blutdruckcurve zeigt nach der ersten Senkung einen viel geringeren Anstieg und erfährt dann eine viel bedeutendere Erniedrigung bis zu einem constanten Niveau, von dem sie sich nur nach und nach erhebt.

Bei weiterer Fortsetzung gleich grosser Injectionen wurde beobachtet, dass nach Ausbildung der Symptome, die eine Zeit lang ganz nach dem geschilderten Verhalten erfolgte, es nicht mehr zu einer wenigstens annähernden Rückkehr zur Norm kam. Die anfangs selbst bedeutend vertieften exspiratorisch gedehnten Athmungen wurden allmählich flacher, ohne jedoch gleichzeitig an Frequenz zu gewinnen und bei immer mehr zunehmender Abflachung traten zuerst tetanische Exspirationen und sodann lange exspiratorische Stillstände ein, auf die noch einige terminale schnappende Athemzüge und sodann vollständiger Stillstand der Athmung folgte. Der Blutdruck hatte inzwischen einen sehr bedeutenden Tiefstand erreicht, doch war der Fortbestand der Herzthätigkeit durch Auscultation immer noch nach völliger Sistirung der Respiration durch einige Secunden nachweisbar.

Die zum Tode führende Abflachung der Athmuug mit Verlangsamung und immer zunehmenden exspiratorischen Dehnungen kann auch unmittelbar nach Ablauf der ersten Phase sowohl bei wieder-

holter Injection mittlerer, als auch nach nur einmaliger Beibringung einer grossen Nicotindosis auftreten. Mengen von 0,005—0,02 g erweisen sich in dieser Weise wirksam und sind für Kaninchen von mittlerem Gewicht im allgemeinen tödtlich.

Auch hier unterscheidet sich die subacute von der acuten Vergiftung durch die schwächeren Krämpfe, sowie durch das Fehlen einer mächtigeren Blutdrucksteigerung, die oft nach der ersten Senkung nur als geringe wellenförmige Erhebung angedeutet ist, von der aus sich ein mehr oder weniger rascher Abfall bis zum Abscissenwerthe vollzieht.

Ein Beispiel für die Phänomenologie immer steigender mittlerer Nicotindosen enthält das Curvenbild Fig. 5 a, b, c und d auf Taf. I. In diesem Falle wurde die zum Tode führende Abflachung und Verlangsamung der Athmung durch eine Gabe von 0,002 g Nicotin erzielt, nachdem vorher schon eine gleich grosse Giftmenge dreimal beigebracht worden war. Resumiren wir nunmehr die durch das Nicotin bei Kaninchen bedingten Störungen der Athmung, so lässt sich unschwer erkennen, dass dieselben im grossen und ganzen identisch sind mit denjenigen, die wir auch bei Mäusen und Ratten beobachten konnten. Kleinste Dosen wirken rein beschleunigend und vertiefend, mittlere verlangsamend und vertiefend, grosse endlich verlangsamend und abflachend mit gleichzeitigem Auftreten exspiratorischer Pausen. Dabei wird der Zusammenhang der einzelnen Vergiftungsstadien durch eine Reihe von Uebergangsbildern vermittelt, die bei gradweiser Steigerung der Nicotinmengen am besten zur Darstellung gelangen.

In allen Fällen geht aber eine ganz kurz dauernde Beschleunigung und Abflachung der Athmung in Inspirationsstellung dem Auftreten der eigentlichen für die betreffende Dosis charakteristischen Erscheinungen voraus. Diese im Folgenden als primäre Wirkung bezeichnete Phase gelangte in den an Mäusen und Ratten angestellten Experimenten nie zur Wahrnehmung. Ob das Ausbleiben derselben durch die Verschiedenheit in der Applicationsmethode begründet ist, oder während der durch die peritoneale Reizung bedingten Unruhe der Thiere abläuft, oder ob endlich andere specielle Verhältnisse in Frage kommen, kann durch die vorliegenden Versuche nicht entschieden werden.

Die scharfe zeitliche Trennung der primären Nicotinwirkung bei Kaninchen von der zweiten oder secundären Phase, sowie die Thatsache, dass dieselbe sich im Gegensatze zur letzteren als in weiten Grenzen unabhängig von der Dosirung erwies, drängte zu der An-



nahme, dass es sich in beiden Fällen um die Betheiligung ganz verschiedener Systeme handeln müsse.

Die Richtigkeit dieser Voraussetzung geht aus einer Reihe von Experimenten hervor, in denen die Injection von Nicotin mit Durchschneidung der N. vagi oder mit Abklemmung der Hirnarterien combinirt wurde. Versuche mit Section der Vagi sind schon von Rosenthal ausgeführt worden, welcher fand, dass dieser Eingriff auf die Erscheinungen der Nicotinvergiftung ohne jeden Einfluss sei, eine Angabe, die wie früher erwähnt, von Truhart bestätigt wurde, dagegen mit den von Cl. Bernard angestellten Untersuchungen in Widerspruch steht.

Injicirt man nach Durchschneidung der Vagi Nicotin in kleiner, mittlerer oder grosser Dosis, so constatirt man in allen Versuchen ausnahmslos das Fehlen der als primäre Wirkung bezeichneten Phase. Unbeschadet der Injection erfolgen noch drei bis vier normale Athemzüge und erst dann setzt das eigentliche Intoxicationsbild ein.

Dieses kann in völliger Reinheit nur dort beobachtet werden, wo nach Section der Vagi die Athmung ohne die bekannten Störungen durch die Wirkung des Eigenstromes aufzuweisen, einen regelmässigen Charakter annimmt. Gegenüber dem Verhalten bei intacten Vagis ergeben sich dann folgende Differenzen.

Die so augenfällige Beschleunigung der Respiration nach kleinen Dosen ist zwar im Princip erhalten geblieben, jedoch so sehr reducirt, dass in vielen Versuchen erst durch eine genauere Auszählung die Vermehrung der einzelnen Athemzüge klar ersichtlich wird (Fig. 6 Taf. I). Aber auch die Dauer dieser Frequenzzunahme ist wesentlich abgekürzt und beträgt im günstigsten Falle 20—30 Secunden, ist aber des Oefteren schon nach 10—15 Secunden zu Ende gelangt.

Auch die zur Auslösung der Schnellathmung führende Dosis von Nicotin erfährt insoweit eine Abänderung, als sie ihren unteren Grenzwerthen näher gerückt werden muss. Schon wenn dieselbe einigermaassen höher gegriffen wird, aber doch noch so gewählt erscheint, dass sie bei intacten Vagis aller Voraussicht nach ausgesprochene Schnell- und Tiefathmung bewirken würde, tritt die erstere gegenüber der letzteren ganz in den Hintergrund und es erfolgt bei sehr rasch vorübergehender Vermehrung der Athemzüge im wesentlichen eine bedeutende Vertiefung derselben mit einer gleichzeitigen Verschiebung der mittleren Respirationslage gegen die Inspirationsstellung. Unter diesen Umständen entwickelt sich im weiteren Verlaufe der Erscheinungen nicht selten eine wenn auch geringe so doch ausgesprochene Verminderung der Respirations-

frequenz, die grösser ist, als sie der Wirkung des Vagusausfalles allein entsprechen würde. Dies geht daraus hervor, dass nach dem Abklingen der Vergiftungssymptome die Athmung bald früher, bald später zu der vor der Nicotininjection beobachteten Frequenz zurückkehrt. Während bei erhaltenen Vagis Minimaldosen von Nicotin mehrmals mit dem gleichen beschleunigenden und vertiefenden Effecte auf die Respiration beigebracht werden können, ist das nach Ausschaltung dieser Nerven gewöhnlich nicht mehr der Fall und viel früher als sonst tritt nun die als Wirkung mittlerer Nicotingaben beschriebene Verlangsamung und Vertiefung der einzelnen Athemzüge in ihr Recht.

Eine länger währende Tachypnoe wurde mit grösserer Regelmässigkeit dort wahrgenommen, wo die Athmung nach Section der Vagi von Anfang an lang gezogene active Exspirationen aufwies. Wurde in einem solchen Falle eine Minimaldosis Nicotin injicirt, so hörten die tetanischen Exspirationen entweder gänzlich auf oder wurden doch wesentlich geringer. Da es sich hierbei offenbar um Interferenz verschiedener nicht genügend analysirbarer Bedingungen handelt, so kann die so erzeugte Schnellathmung nicht ohne weiteres mit der bei intacten Vagis ceteris paribus auftretenden in Parallele gebracht werden. Sie gelangt jedoch relativ häufig zur Wahrnehmung, indem es trotz aller Sorgfalt bei der Präparation der Vagi nicht immer gelingt, die störende Wirkung von Seiten des Eigenstromes zu vermeiden.

Werden die Vagi auf der Höhe der durch Nicotininjection bedingten Tachypnoe durchschnitten, so wird dieselbe sofort coupirt, und an ihre Stelle tritt eine vertiefte und verlangsamte Respiration, die nun in derselben Weise abklingt, als wenn die Section der Vagi primär erfolgt wäre. Von dem Fehlen der primären Wirkung abgesehen nähern sich die Effecte der Nicotinvergiftung bei Anwendung mittlerer und grosser Dosen nach vorangegangener Vagusdurchschneidung fast vollständig den bei erhaltenen Vagis beobachteten.

Mittlere Gaben rufen noch immer Vertiefung insbesondere aber Verlangsamung mit gedehnten Exspirationen hervor. Von den beiden letzten sehr lange anhaltenden Symptomen wird das Intoxicationsbild beherrscht. (Fig. 7 Taf. I.)

Grosse Dosen bedingen Abflachung und Verlangsamung der Athmung. Häufig werden die Erscheinungen von einem langen Exspirationskrampf eingeleitet, auf den eine Anzahl flacher, von exspiratorischen Stillständen unterbrochener Respirationen folgt. Das

Thier stirbt endlich nach einigen terminalen Athemzügen unter allen Erscheinungen der Erstickung.

Die einzelnen Vergiftungsbilder gehen auch hier nicht unvermittelt in einander über, geben aber, da ihre Eigenart nach dem Vorausgehenden leicht verständlich ist, zu einer besonderen Besprechung keinen Anlass.

Der Ausfall der primären Nicotinwirkung nach Section der Vagi lässt zusammen mit ihrer typischen durch Beschleunigung der Athmung bei gleichzeitiger Verflachung in Inspirationsstellung charakterisirten Erscheinungsform und der Zeitfolge ihres Auftretens den Schluss zu, dass es sich bei ihrem Zustandekommen um einen durch die sensiblen Vagusfasern vermittelten Reflex auf das automatische Athemcentrum handelt.

Die fast völlige Identität der zuerst von François-Frank beschriebenen und später von Knoll[1]) genau analysirten durch Injection von Chloralhydrat in die Jugularis erzeugten Athemstörungen mit der ersten Phase der Nicotinwirkung ist ein weiterer werthvoller Analogiebeweis für die Richtigkeit dieser Annahme.

Dass auch hier die Reflexbahn ausschliesslich in den Rami tracheales inferiores et pulmonales nervi vagi zu suchen ist, wurde zwar nicht durch besondere Experimente sicher gestellt, ist aber mit Rücksicht auf die von Knoll für die reflectorische Erregung der einzelnen Vagusfasern im allgemeinen aufgestellten Gesetze im höchsten Grade wahrscheinlich. Denn da von den übrigen Vagusfasern einschliesslich des Laryngeus inferior nur exspiratorische Effecte ausgelöst werden und eine Mitbetheiligung der Herzfasern des Vagus im Sinne von François-Frank von Knoll durch Abklemmung der Pulmonalarterie wenigstens für den ganz analogen Chloral- und Chloroformreflex ausgeschlossen wurde, so erübrigen eben nur die an die unteren Theile der Trachea und des Bronchialbaumes herantretenden Zweige des Vagus.

Die einander widersprechenden Angaben von Cl. Bernard einerseits, Rosenthal und Truhart andererseits bezüglich des Decursus der Nicotinvergiftung nach vorausgeschickter Vagusdurchschneidung beziehen sich offenbar nicht auf diese erste reflectorisch ausgelöste Phase der Nicotinwirkung, die, wie es scheint, überhaupt allen Untersuchern bisher entgangen ist, sondern haben vielmehr die zweite Phase zum Gegenstande. Während nun Cl. Bernard be-

1) Ph. Knoll, Sitzungsberichte der Wiener Academie: Athmung bei Erregung sensibler Nerven. Bd. XCII. 1885. III. S. 306.



hauptet, dass die Nicotintachypnoe durch Vermittlung der Vagi zustande komme, da sie ausbleibe, wenn diese vor der Nicotindarreichung durchschnitten würden, sahen Rosenthal und Truhart auch nach Ausschaltung der Vagi keine Aenderung im Ablaufe der Vergiftungserscheinungen auftreten. Eine Erklärung für diese einander scheinbar unvermittelt entgegenstehenden Beobachtungen ist wahrscheinlich in dem Umstande zu suchen, dass dieselben auf Grund einer differenten Dosirung gewonnen worden sind.

Bleiben doch in der That bei Verwendung mittlerer und grosser Nicotingaben die Erscheinungen auch nach Vagussection im wesentlichen unverändert, während die bedeutend geringere Ausprägung bezw. die Coupirung der so auffälligen rapiden Respiration bei kleinen Dosen infolge der Vagusdurchschneidung sofort in die Augen springt.

Die Thatsache, dass die Phänomenologie der Nicotinvergiftung nach Ausschaltung der Vagi in ihrer zweiten Phase nur bei Application von Minimalgaben eine stärkere Veränderung erfährt, sonst aber in ihrer Originalität unbeeinflusst bleibt, lieferte an sich einen genügenden Anhaltspunkt, dass diese zweite Periode im Gegensatze zur ersten peripher ausgelösten von einer je nach der einwirkenden Nicotinmenge graduell abgestuften Zustandsänderung des Athmungscentrums abhängig sei.

Der Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme wird durch eine besondere Versuchsreihe geliefert, in welcher die Injection von Nicotin bei gleichzeitiger Abklemmung der Hirngefässe erfolgte. Denn wenn wirklich das in der Medulla oblongata gelegene Athmungscentrum durch das nicotinhaltige Blut jene Beeinflussung erfährt, die in den je nach der verschiedenen Dosirung differenten Formen der Respirationsstörung ihren sichtbaren Ausdruck findet, so dürfen die letzteren bei der gewählten Versuchsanordnung erst dann zur Erscheinung gelangen, wenn die in das verlängerte Mark und in das Gehirn führende Blutbahn wieder freigegeben wird. Bis zu diesem Momente müssen die an der Athmung beobachteten Phaenomene mit den bei einfacher Abklemmung der Hirnarterien auftretenden insoweit wenigstens identisch sein, als sich eventuelle Variationen zwanglos auf den vom Vagus vermittelten Reflex zurückführen lassen. Die Differenzirung der bei gleichzeitiger Nicotininjection gegenüber der bei einfacher Absperrung der Hirnarterien auftretenden Respirationsstörungen bezieht sich zum Theil auf die von Knoll ausführlich und detaillirt gegebene Darstellung der einschlägigen Verhältnisse. Ein mit der letzteren in vollkommenem Einklang stehendes Vergleichs-

material wurde ferner dadurch gewonnen, dass in allen Versuchen die Hirnarterienabklemmung gewöhnlich wechselweise für sich allein und mit Nicotininjection combinirt ausgeführt wurde. In einer Anzahl von Experimenten gelangten auch die unter diesen Umständen beobachteten Veränderungen der Blutdruckcurve zur fortlaufenden Verzeichnung.

Betrachtet man zunächst die während einfacher Hirnanämie sich entwickelnden Respirationsanomalien, so erkennt man leicht, dass dieselben im allgemeinen folgenden durchaus gesetzmässigen Gang nehmen. Die anfänglich etwas vertiefte und beschleunigte Athmung erfährt später durch verzögerte und endlich durch langdauernde tetanische, gewöhnlich mit Krämpfen combinirte Exspirationen eine zunehmende Verlangsamung. Von dieser von Knoll gegebenen Schilderung sind nur selten individuelle Abweichungen zu verzeichnen, indem manchmal, wie schon Knoll erwähnt, Gruppen beschleunigter Athemzüge zwischen den exspiratorisch verlangsamten Respirationen auftreten, oder indem die Athmung während der Absperrung der Hirnarterien eine sehr hochgradige Beschleunigung aufweist, die ohne die Entwickelung exspiratorischer Dehnungen bis zum Ausbruche der Krämpfe andauert.

Von diesen Bildern heben sich nun in scharfen Umrissen diejenigen Curvenzeichnungen ab, welche bei Abklemmung der Hirngefässe und gleichzeitiger Nicotininjection gewonnen wurden. Hier unterbricht fast im augenblicklichen Anschlusse an die Vergiftung jene für die erste Phase der Nicotinwirkung so charakteristische Abflachung und Beschleunigung der Athmung in Inspirationsstellung die beschriebene Erscheinungsreihe, die erst nach dem 2—5 Secunden in Anspruch nehmenden Ablauf derselben ihre normale Fortsetzung findet. Selbst in jenen Ausnahmsfällen, wo eine dauernde oder gruppenweise Tachypnoe eintritt, bildet neben der Constanz und der zeitlichen Abhängigkeit von der Injection die unter diesen Umständen nie vorkommende Verflachung der Respiration ein untrügliches unterscheidendes Merkmal.

Es bedarf keiner weiteren Auseinandersetzung, dass durch diese in ihren Eigenthümlichkeiten durch Fig. 8 und 9 auf Taf. I belegten Experimente ein weiterer zwingender Beweis für die periphere Auslösung der primären Nicotinwirkung gegeben ist.

Bei derselben Versuchsführung lässt sich aber auch die cerebrale Natur der die zweite Periode der Nicotinintoxication auszeichnenden Athemstörung mit voller Sicherheit erschliessen. Ihre Beziehung auf periphere Organe oder auf die hypothetischen, spinal gelegenen Cen-

tren der Athmung macht schon der Umstand illusorisch, dass während der Hirnanämie die von dieser abhängigen Symptome ausser der ersten reflectorischen keine weitere Beeinflussung erfahren. Dagegen wird ihre directe Abhängigkeit von dem nach dem gegenwärtigen Stande der diesbezüglichen Kenntnisse in die Medulla oblongata zu verlegenden automatischen Athmungscentrum dadurch klar documentirt, dass die der verschiedenen Dosirung entsprechenden Formen der Respirationsstörung immer erst dann auftreten, wenn nicotinhaltiges Blut in das Gehirn gelangen kann.

Werden nach einfacher Abklemmung der Hirnarterien bis zum Auftreten von Krämpfen oder kurz nach demselben diese wieder freigegeben, so ist das gewöhnliche, von Knoll beschriebene Bild so beschaffen, dass zunächst eine tiefe Inspiration erfolgt, an welche sich einige sehr rasche Respirationen anschliessen, die anfangs vertieft sind und später seichter werden. Das Zwerchfell steigt dabei allmählich in die Höhe und es erfolgt eine Anzahl ganz flacher, meist auch verzögerter Athemzüge bei Hochstand des Zwerchfelles. Dann werden die Respirationen tiefer und langsam normal.

Ohne auf die etwas zahlreicheren von der Individualität, der Dauer der Abklemmung, dem Zustande und der Widerstandsfähigkeit des Athmungscentrums abhängigen Variationen näher einzugehen, kann dieser Hauptform ein je nach der Nicotindosis dreifach wechselndes Bild entgegengestellt werden, das sich so enge an das schon früher geschilderte Verhalten anschliesst, dass eine Besprechung fast nur dort nothwendig ist, wo es in seiner Reinheit durch Interferenz anderer Umstände getrübt erscheint. Am häufigsten ist dies bei Verwendung der unter gewöhnlichen Verhältnissen zur Tachy- und Polypnoe führenden Dosirung der Fall. In vielen Fällen tritt auch hier kurz nach der Lüftung des Gefässverschlusses die Schnell- und Tiefathmung in ganz typischer Weise auf (Fig. 8 Taf. I).

Die Vertiefung ist meist weniger bedeutend und zeigt oft gegenüber der Athemtiefe vor der Abklemmung keine absolute Differenz. Sie kann aber immer noch in Relation zu der starken Verflachung nach einfacher Hirnanämie sehr augenfällig sein. Auch entwickelt sich die Tachypnoe nicht immer unvermittelt nach dem Wiedereinströmen des Blutes, sondern es gehen ihr noch einige minder frequente Respirationen voran, die jedoch auch schon tiefer sind, als in den ohne Nicotininjection gewonnenen Vergleichscurven.

Die Vertiefung der Athmung bildet endlich auch in jenen Ausnahmsfällen das wichtigste unterscheidende Merkmal, wo nach Freigebung des Hirnkreislaufes schon an und für sich eine ausgesprochene

und langdauernde Frequenzzunahme der Respiration zur Geltung gelangt. In einigen Beobachtungen riefen sonst bei intactem Hirnkreislaufe beschleunigend wirkende Nicotingaben nach Aufhebung der Circulationshemmung keine Vermehrung, sondern im Gegentheil eine Abnahme der Respirationsfrequenz zusammen mit beträchtlicher Vertiefung der Athmung hervor. Fast regelmässig war dieses Verhalten dort zu constatiren, wo wiederholte oder länger dauernde Unterbrechungen des Hirnkreislaufes vorangegangen waren. Dass gerade das letztere Moment auch in den Fällen mehrfacher, jedoch innerhalb beschleunigender Gaben gelegener Nicotinapplication die Hauptrolle spielt, zeigen Versuche, bei denen dieselbe Wahrnehmung gemacht wurde, nachdem eine wiederholte Abklemmung der Hirngefässe ohne gleichzeitige Nicotininjection ausgeführt worden war.

Mittlere Nicotindosen entfalten, sobald sie nach Lüftung des Gefässverschlusses zum Angriff gelangen, ihre typische Wirkung. Die vertieften und meist exspiratorisch stark verzögerten Athmungen setzen bald ganz unvermittelt im Momente des Freigebens der Circulation ein (Fig. 9 Taf. I), bald geht ihnen eine Reihe flacherer, selbst beschleunigter Athemzüge voraus. Manchmal beobachtet man auch eine Gruppe noch stärker vertiefter, etwas frequenterer Respirationen vor ihrem Auftreten.

Die zum Hervorrufen der verzögerten und vertieften Respiration bei Abklemmung der Hirnarterien nöthige Dosis erfährt nach der unteren Grenze eine gewisse Erweiterung, erscheint dagegen nach der oberen Grenze mehr eingeschränkt, indem die unter gewöhnlichen Verhältnissen als Wirkung grosser Dosen beschriebene Verflachung und Verlangsamung des öfteren schon bei Darreichung solcher Nicotinmengen wahrgenommen wird, die ohne vorhergehende Hirnanämie nach den gemachten Erfahrungen noch Vertiefung der Respiration erzeugt hätten.

Grosse Nicotindosen rufen nach Freigebung der abgeklemmten Hirngefässe genau dieselben Symptome hervor wie ohne diesen Eingriff. Nur kommt es unter diesen Verhältnissen leichter zu einer vollständigen Vernichtung der Athemthätigkeit.

Die mit vorübergehender Anämisirung des Gehirns combinirten Experimente ergaben bei Nicotininjection auch bezüglich der durch dieses Gift erzeugten allgemeinen Muskelkrämpfe wichtige Aufschlüsse. Namentlich die so charakteristischen Zitterkrämpfe traten stets erst nach Lüftung des Gefässverschlusses auf, nachdem die von dem Einströmen des Blutes nach der Hirnanämie bedingten Krämpfe schon

vollständig abgeklungen waren. Das zwischen denselben liegende Zeitintervall betrug nicht selten $^1/_4$—$^1/_2$ Minute.

Um für den Mechanismus der Nicotinwirkung, deren Angriffspunkte durch die bisher gewonnenen Ergebnisse sichergestellt sind, eine befriedigende Erklärung zu finden, ist es nothwendig, denselben in einfacher Weise auf Variationen jener Bedingungen zurückzuführen, von denen das Zustandekommen der normalen Athmung abhängig ist.

Es wird sich leicht zeigen lassen, dass dies unter zu Grunde legen der diesbezüglich von Knoll ausgeführten Anschauungen möglich ist, die dahin gehen, dass das in der Oblongata liegende Athmungscentrum auf den Blutreiz durch rhythmische Thätigkeit reagirt und in derselben durch psychische oder sensible Erregungen gesteigert oder gehemmt wird. Die vom Athmungscentrum ausgehenden Impulse pflanzen sich nach Knoll zu den Centren der Athmungsnerven im Rückenmark fort, welche von den meisten sensiblen Nerven auch direct erregt werden können. Dass die erste Phase der Nicotinwirkung einzig und allein auf eine Reizung der sensiblen Vagusfasern in den Lungen zurückzuführen ist, wurde schon eingehend auseinander gesetzt. Die Möglichkeit einer directen Muskelwirkung des Nicotins in der zweiten Phase schliesst schon der Umstand aus, dass die Respirationsstörungen während der Hirnanaemie keine weiteren Veränderungen erleiden. Auf Grund derselben Beobachtung ist auch die Möglichkeit von der Hand zu weisen, dass das Athmungscentrum durch abnorme von der Peripherie zufliessende Reize jene Alteration erfahre, welche die Symptome der zweiten Periode hervorbringt. Diese müssen vielmehr auf eine durch das Nicotin direct erzeugte Zustandsänderung des automatischen Centrums bezogen werden. Die Annahme einer stärkeren Erregung desselben durch das nicotinhaltige Blut bei kleinen und mittleren Gaben, sowie einer schliesslichen bis zur Lähmung führenden Abnahme seiner Erregbarkeit bei wachsenden Dosen steht in guter Analogie zu der Wirkungsweise einer grossen Reihe von Giften auf die lebendige Substanz überhaupt und auf nervöse Apparate im besonderen. Sie liefert eine ungezwungene Erklärung für die Vertiefung der Respiration bei kleinen und mittleren sowie die Verflachung derselben bei grossen Giftmengen. Viel schwieriger als die Volumveränderungen der einzelnen Athmungszüge ist die unter dem Einflusse des Nicotins stehende Zu- und Abnahme der Respirationsfrequenz zu erklären und mit der Thatsache in Einklang zu bringen, dass die durch kleine Giftdosen bewirkte Beschleunigung nach Aus-

schaltung der Vagi so viel geringer ausgeprägt ist bezw. durch Durchschneidung derselben coupirt wird.

Die Steigerung der Inspirationsenergie, die zu einer ausgiebigeren und zugleich kürzer dauernden Contraction der Einathmungsmuskeln führen könnte, ist zur Deutung der Tachypnoe für sich allein deshalb nicht ausreichend, weil mit der Nicotininjection bei reizlos ausgeschalteten Vagis nach Abklingen einer eventuellen Beschleunigung eine grössere Frequenzabnahme der Respiration verbunden ist, als sie der Vagussection allein entsprechen würde. Denn diese Verzögerung der Athmung ist eine gleichzeitig mit der stärkeren Vertiefung abklingende Erscheinung, während man umgekehrt erwarten müsste, dass eine weitere Verlangsamung sich geltend machen würde, sobald die vermehrte Inspirationsenergie und die von ihr abhängig gedachten tieferen und rascher erfolgenden Zwerchfellscontractionen wieder verschwänden.

Es muss deshalb, wie dies schon Cl. Bernard vermuthete, zwischen der Rapidität der Athmung und der intacten Vagusfunktion ein Zusammenhang bestehen. Dieser kann jedoch kein directer sein, da die durch kleine Nicotindosen bewirkte Vermehrung der Athemzüge auch nach Ausschaltung der Vagi, wenn auch nach Zeit und Intensität sehr abgeschwächt, so doch im Principe zum Ausdruck gelangt. Es erübrigt demnach nur eine durch den Ausfall der Vagushemmung gesetzte Zustandsänderung des Athmungscentrums selbst anzunehmen. Dieselbe könnte unschwer in einer Verschiebung der seiner automatischen Thätigkeit zu Grunde liegenden assimilatorischen und dissimilatorischen Vorgänge gesehen werden, welche nach der Vagussection ungehemmt ablaufen.

In einer Reihe von Experimenten, bei welchen die Versuchsthiere durch lang anhaltende Unruhe sowie durch geringfügige sensible Erregungen bedingte störende Unregelmässigkeiten der Athmung aufwiesen, oder wo die letztere von vornherein sich durch abnorme Frequenz und Seichtheit (Wärmedyspnoe) auszeichnete, wurde vor der Application des Nicotins Chloralhydrat jugular injicirt.

Nach Gad (Arch. du Bois 1880) ist der Einfluss des Chloralhydrats auf die Athmungscurve ein ganz typischer, indem es die relative Athempause am Ende der Exspiration mehr weniger verlängert und die Respiration bei nicht zu starker Dosirung (2 cm³ einer Lösung von 1 : 2 pro Kilo) etwas vertieft.

Die Athmung im Chloralschlaf ist nach Gad vollständig der nach spontaner Beruhigung des Thieres vergleichbar und kommt

ohne wesentlichen Eingriff in die Funktion der die ruhige Athmung bedingenden Organe zu Stande.

Es konnte deshalb erwartet werden, dass die Erscheinungen der Nicotinvergiftung nach mässiger Chloralisirung reiner als sonst zum Ausdrucke gelangen würden. Diese Voraussetzung erwies sich als unrichtig, indem das Chloralhydrat schon unterhalb der von Gad angegebenen Mengen eine so bedeutende Zustandsänderung der centralen Athemorgane bedingt, dass die Symptome der Nicotinintoxication, insoweit sie dieselben betreffen und von kleinen und mittleren Dosen abhängig sind, entweder gar nicht oder nur in verschiedenen Graden der Abschwächung zur Wahrnehmung kommen.

Am frühesten wird die beschleunigende und vertiefende Wirkung kleiner Nicotindosen durch Chloralhydrat paralysirt. Schon eine vorangehende Injection von 0,05—0,1 g Chloralhydrat pro Kilo Thier kann genügen, um das zu Stande kommen der Tachy- und Polypnoe zu verhindern, wenn durch zeitweise Abklemmung der Hirngefässe die Erregbarkeit des Athemcentrums an sich herabgesetzt worden ist.

Stets aber sind 0,1—0,2 g Chloralhydrat pro Kilo Körpergewicht auch bei frischen Versuchsthieren ausreichend, um die Ausbildung der Schnell- und Tiefathmung entweder gänzlich zu unterdrücken, oder doch soweit einzuschränken, dass nur eine ganz unbedeutende Beschleunigung oder Vertiefung erübrigt.

Umgekehrt vermag eine gleich grosse Chloraldosis, wenn sie auf der Höhe der durch Nicotin hervorgerufenen Tachy- und Polypnoe beigebracht wird, diese fast augenblicklich zu coupiren oder doch auf eine wesentlich geringere Frequenz und Tiefe zu erniedrigen. (Fig. 10 Taf. I.)

Ebenso wie die Wirkung kleiner, so wird auch die mittlerer Nicotinmengen auf die Athmung in ihrer Entstehung durch Chloralhydrat verhindert oder mitten in ihrer typischen Ausbildung abgeschnitten. Doch ist zu diesem Zwecke die Anwendung etwas grösserer Gaben von Chloralhydrat durchschnittlich 0,2—0,4 g pro Kilo Thier erforderlich. So vermochte in einem Versuche eine Dosis von 0,2 g zwar die centrale Wirkung kleiner Nicotinmengen fast völlig zu unterdrücken, während kurz darauf eine mittlere Nicotingabe ihre characteristische Wirkung entfaltete, die erst durch eine neuerliche Injection von 0,2 g Chloralhydrat aufgehoben wurde.

Es besteht demnach zwischen dem Nicotin und Chloralhydrat innerhalb einer gewissen Breite ein von bestimmten Gewichtsmengen der beiden Gifte abhängiges antagonistisches Verhalten.



Diese Gegenwirkung hört aber sofort auf, wenn solche Nicotindosen zur Anwendung gelangen, welche an sich die Athemcurve in demselben Sinne, wie das Chloralhydrat verändern. Die Wirkungen der beiden Gifte summiren sich dann unabhängig von der Reihenfolge ihrer Application in einer für den Fortbestand der Athmung verderblichen Weise. Ja selbst mittlere, noch zur Vertiefung der Respiration führende Nicotinmengen bedingen nicht selten den Tod, wenn ihre Anwendung in Combination solcher Chloralgaben geschieht, die erfahrungsgemäss für sich allein zur Vernichtung der Athmung nicht hinreichen würden. Das endgültige Erlöschen der Respiration erfolgt unter diesen Umständen gewöhnlich ganz plötzlich bei Hochstand des Zwerchfelles.

Die primäre, reflectorische Wirkung des Nicotins zeigt unter dem Einflusse des Chloralhydrats ebenfalls Modificationen, die gegenüber jenen Veränderungen, welche die vom Athmungscentrum direct ausgelösten Erscheinungen durch Interferenz der Chloralnarkose erleiden, eine gewisse Unabhängigkeit aufweisen.

Zur völligen Unterdrückung des Nicotinreflexes sind im allgemeinen grössere Dosen von Chloralhydrat nöthig, als die, welche zur gänzlichen Paralysirung der einer gleichen Nicotingabe correspondirenden centralen Erscheinungen hinreichend sind.

Es geht dies einerseits daraus hervor, dass dort, wo durch Chloralisirung die Symptome der ersten Phase der Nicotinvergiftung aufgehoben worden sind, auch die der zweiten Phase entsprechenden niemals zur Wahrnehmung gelangen und andererseits aus einer Anzahl von Experimenten, in denen unter dem Einflusse des Chloralhydrats von den Erscheinungen der Nicotinintoxication nichts anderes übrig blieb, als eben jene unmittelbar nach der Injection einsetzende flüchtige Beschleunigung und Abflachung der Athmung, die als Folge einer Reizung der sensiblen Vagusfasern der Lunge erkannt worden ist. Chloraldosen, welche die centrale Nicotinwirkung völlig compensiren, haben aber insofern auch auf den Nicotinreflex modificirenden Einfluss, als sowohl die Beschleunigung als auch die Abflachung viel weniger deutlich ausgeprägt sind und nicht in Inspirationsstellung, sondern vielmehr bei Hochstand des Zwerchfells erfolgen.

Zwischen dem typischen Nicotinreflex und dem in dieser Weise abgeänderten gibt es je nach der Tiefe der Chloralnarkose eine Reihe von Uebergangsstadien, bei denen zusammen mit immer rascheren und flacheren Athmungen die mittlere Thoraxlage von der Exspirationsstellung in Mittelstellung und endlich in Tiefstand des Diaphrag-

mas sich verschiebt. Die eben geschilderte Variation des Nicotinreflexes durch Chloralhydrat ist aber nicht nur von der Menge des letzteren, sondern innerhalb gewisser Grenzen auch von der Grösse der Nicotindosis selbst abhängig, so zwar, dass mit steigender Nicotinmenge von seiner völligen Unterdrückung bis zu seinem Wiederauftreten in Exspirations-, Mittel- oder Inspirationsstellung bei immer zunehmender Verflachung und Beschleunigung sämmtliche Zwischenstufen durchlaufen werden.

In ähnlicher Weise wie die periphere Nicotinwirkung durch das Chloralhydrat wird der dem letzteren entsprechende Reflex auch durch das Nicotin abgeändert.

Das gegensätzliche Verhalten von Nicotin und Chloralhydrat legt die Frage nahe, inwieweit die practische Medicin aus demselben Nutzen ziehen könnte. Eine Bekämpfung der leichteren Formen des acuten Nicotismus durch entsprechende Chloralgaben wäre wohl möglich, insolange die Respiration vertieft und beschleunigt ist. Aber gerade diese Fälle können einer solchen immerhin recht eingreifenden Therapie füglich entbehren. Dort aber, wo es sich um vertiefte tetanische Respirationen handelt, wäre die Anwendung von Chloralhydrat viel zu unsicher und sie wäre endlich von vornherein auf das strengste contraindicirt bei so schweren Intoxicationen, bei denen die Athmungen angestrengt oder oberflächlich erfolgen.

Die unter dem Einflusse des Chloralhydrats auftretenden Modificationen der durch Nicotin ausgelösten Respirationsstörungen zeigen, dass schon relativ kleine Dosen nicht allein die psychischen Reflexe auf das Athmungscentrum ausschalten, sondern auch eine directe, im wesentlichen auf eine Herabsetzung der Erregbarkeit desselben zu beziehende Zustandsänderung bedingen.

Es wird deshalb von dem Chloralhydrat als Beruhigungsmittel nicht nur beim Studium der Pathologie, sondern namentlich bei dem der Physiologie der Athmung nur unter der Bedingung Gebrauch gemacht werden dürfen, als die erhaltenen Resultate durch Controlversuche am unvergifteten Thiere verificirt werden können. Keinesfalls kann, wie dies Gad annimmt, ein unter mittlerer Chloralwirkung stehendes Kaninchen ohne weiteres wie ein solches betrachtet werden, das wegen anhaltenden Mangels aller psychischen Eindrücke eingeschlafen ist.

In ähnlicher Weise wie durch Chloralhydrat kann die Erregbarkeit des Athmungscentrums auch durch andere Eingriffe herabgesetzt und selbst vernichtet werden. In allen diesen Fällen erfährt

die Wirkung des Nicotins erhebliche Modificationen, namentlich insoweit dieselbe von kleinen Dosen abhängig ist.

Zunächst war es von Interesse zu untersuchen, ob das nicotinhaltige Blut durch den stärkeren Reiz, den es auf das Athmungscentrum ausübt, imstande sei, eine durch künstliche Ventilation bei erhaltenen Vagis erzeugte Apnoe (Vagusapnoe) zu durchbrechen oder die Dauer derselben herabzusetzen. Die diesbezüglichen Experimente hatten keine constanten Resultate, doch war in einzelnen derselben zweifellos die Dauer des apnoischen Zustandes sehr bedeutend verkürzt und die Athmungen setzten sofort viel ausgiebiger ein, wenn (nach dem Aufhören der spontanen Respiration) Nicotin in kleiner Menge injicirt worden war.

Dasselbe ebenfalls nicht ganz regelmässige Verhalten ergab sich, wenn nach Durchschneidung der Vagi eine Uebersättigung des Blutes mit Sauerstoff durch fortgesetzte Lufteinblasungen erzielt worden war, indem nach dem Aussetzen der künstlichen Ventilation unter dem Einflusse des Nicotins die Athmungen von vornherein tiefer gefunden wurden als bei demselben Vorgehen ohne Anwendung von Nicotin. Die Erfahrungen, welche bei Injection von Nicotin während eines experimentell erzeugten apnoischen Zustandes gemacht wurden, boten ihrerseits die Anregung, zu untersuchen, inwieweit die vom Nicotin auf das Athmungscentrum ausgeübte Reizwirkung imstande sei, dasselbe im Verlaufe der Erstickung zu beeinflussen und im besonderen, ob es möglich wäre, in der präterminalen Athempause oder während der terminalen Athemzüge durch Anwendung von Nicotin die Respiration wieder in Gang zu bringen. Die zu diesen Versuchen verwendeten Kaninchen athmeten durch eine Trachealcanüle aus einer leeren thierischen Blase. Im gegebenen Momente, d. h. während der präterminalen Athempause oder nach Eintritt der ersten terminalen Respirationen wurde in den ersten Versuchen unter gleichzeitiger Nicotininjection durch Verbindung der Trachealcanüle mit einem grösseren geschlossenen Luftraum ein genügendes Quantum frischer Luft geboten und zugleich der weitere Ablauf der Athembewegungen in der gewöhnlichen Weise graphisch registrirt.

Die Resultate dieser Experimente ergaben nun, dass das Athmungscentrum, sobald seine Erregbarkeit durch Erstickung soweit herabgesetzt ist, dass auch der Blutreiz nur noch die als terminal bezeichneten, kurzen, schnappenden Inspirationen auszulösen vermag, auch durch Nicotin nicht mehr beeinflusst werden kann. Ja schon in der präterminalen Athempause kann eine Nicotininjection die erlöschende Respiration nicht wieder beleben.

Allerdings hatte es in einzelnen dieser ersten Versuche den Anschein, als ob die Darreichung von Nicotin von dem gewünschten Effecte begleitet sei. Es wurde nämlich die Beobachtung gemacht, dass bei Freigabe der Luftzufuhr, nachdem während der präterminalen Athempause Nicotin applicirt worden war, sich die Athmung in ähnlicher Weise wiederherstellte wie bei der Wiederbelebung der Respiration durch künstliche Ventilation in dem von Knoll und Pick[1]) beschriebenen Modus. Nach anfänglicher Unterbrechung der einzelnen Athemzüge durch längere Pausen wechselten seichtere und tiefere Inspirationen eine Zeitlang ab und gingen dann allmählich in den normalen Athemtypus über oder waren von einer oft lange anhaltenden Tachypnoe gefolgt. Controlversuche, welche in derselben Weise, d. h. mit Zufuhr frischer Luft nach Ablauf der terminalen Athempause, ohne Einspritzung von Nicotin vorgenommen wurden, zeigten jedoch, dass dieses Verhalten nicht mit Sicherheit auf den Einfluss des Nicotins bezogen werden könne, indem in einzelnen dieser Fälle ein ganz gleicher Ablauf constatirt wurde. Es ist gewiss von Interesse und verdient eine besondere Hervorhebung, dass, so unausgiebig die terminalen Inspirationen auch sein mögen, sie doch unter Umständen bei Zufuhr reiner Luft ausreichen, dem auf das äusserste bedrohten Athmungscentrum soviel Sauerstoff zu beschaffen, um nicht nur die völlige Vernichtung seiner Erregbarkeit zu verhindern, sondern sogar die spontane Wiederherstellung der normalen Athmung zu ermöglichen.

Athmete das Thier aus der thierischen Blase weiter, so konnte auch bei Nicotininjection niemals eine auch nur vorübergehende günstige Wirkung erzielt werden. Dort, wo trotz der Nicotininjection die Respiration völlig erlosch — und in der Mehrzahl der Fälle trat dieser nach dem Auftreten der präterminalen Pause typische Ablauf der Erstickung ein — wurde bis zum Auftreten der ersten spontanen Athmungen künstlich ventilirt und dann unter Einschaltung des geschlossenen Luftraumes und Verzeichnung der weiteren Respirationen beobachtet, ob das Nicotin noch nachträglich auf das wiederbelebte Athmungscentrum einzuwirken vermöge. Auch da zeigte sich, dass von einem solchen Einflusse nicht die Rede sein könne und dass den Fällen, wo nach der künstlichen Ventilation die Athmung in oft sehr erheblich vermehrter Frequenz oder in auffälliger Tiefe einsetzte, solche entgegengestellt werden konnten, in welchen diese von

1) M. Pick und Ph. Knoll, Ueber die Erscheinungen bei Wiederbelebung der durch Erstickung oder Chloroformzufuhr vernichteten Athmung. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XI. S. 81.



der Norm allerdings abweichende Beobachtung auch ohne Nicotininjection gemacht worden war.

Auch wenn die Einspritzung des Nicotins noch während der Dyspnoe erfolgte, erfuhr der Ablauf der Erstickungserscheinungen keine wesentliche Aenderung. Die Verzeichnung der Respirationsbewegungen geschah in den entsprechenden Experimenten in der Weise, dass ein Seitenrohr der Canüle, durch die das Thier aus der leeren thierischen Blase athmete, direct mit der Marey'schen Schreibtrommel verbunden war. Am besten erhalten zeigte sich hier wie in den Versuchen mit Chloralhydrat die Reflexwirkung auf das Athmungscentrum. Auch hier war eine Umwandlung des inspiratorischen in einen exspiratorischen Reflex erfolgt, womit die von Knoll während der Dyspnoe gemachten Erfahrungen übereinstimmen.

Obwohl nach den vorangehenden Experimenten eine Wiederbelebung der Athmung nach Vernichtung derselben durch Chloroforminhalation so gut wie aussichtslos erschien, wurden doch wegen der praktischen Wichtigkeit dieser Frage einige Versuche in dieser Richtung ausgeführt. Wie zu erwarten stand, blieb eine Nicotininjection in erregender Dosis unter diesen Umständen völlig erfolglos, ja es gelang nicht einmal, die unter dem Einflusse des Chloroforms im Erlöschen begriffene, sehr abgeflachte Athmung auf diese Weise an dem endgültigen Sistiren zu hindern. Da von einigen Autoren die Wirkung des Nicotins auf die peripheren Nerven mit der des Curare verglichen worden ist, und gerade diesem Umstande bei dem Erlöschen der Respiration die überwiegende Bedeutung zuerkannt wurde, war es nothwendig, die Erregbarkeit des für die normale Athmung des Kaninchens allein in Betracht kommenden Phrenicus zu prüfen. Es geschah dies in der Weise, dass vor der Vergiftung mit Nicotin jener Rollenabstand aufgesucht wurde, bei dem gerade noch eine kräftige Inspirationsbewegung des Zwerchfelles vom Phrenicus ausgelöst wurde. Mit derselben Stromstärke konnte man später nach einer zum vollständigen Sistiren der Respiration führenden Intoxication mit Nicotin stets ausgiebige Contractionen des Diaphragmas erzeugen. In einem Falle gelang der Versuch noch zu einer Zeit, wo bereits die Herzthätigkeit aufgehört hatte.

Es hat also die Vernichtung der Athmung durch das Nicotin nur in der dadurch bedingten Unerregbarkeit des centralen Apparates ihren Grund. Diejenigen Nicotindosen, welche gleich dem Curare die peripheren Endigungen der motorischen Nerven lähmen,

müssten demnach viel höher liegen als die, welche genügend sind, das Athmungscentrum zu lähmen.

Anhang.

(Die Wirkung des Nicotins auf den Kreislauf.)

In neuester Zeit wurde allerdings mit vollkommen negativem Resultate der Versuch gewagt, das Nicotin therapeutisch bei Herzkranken zu verwerthen.

Obwohl mit Entschiedenheit der Standpunkt vertreten werden muss, dass, wo irgend möglich, einem Heilversuche am Menschen durch einen ganz beliebigen Eingriff eine durch Thierexperimente wohl fundirte Erfahrung zu Grunde zu legen sei, die mit einiger Wahrscheinlichkeit eine günstige Beeinflussung des zu bekämpfenden Krankheitsprocesses verspricht, so kann gegenüber den von Stadelmann[1]) an gesunden Individuen angestellten Vorversuchen nicht scharf genug betont werden, dass dieselben eine weitere Ausdehnung auf herzkranke Menschen in der strictesten Weise contraindicirt hätten.

Ebensowenig kann das, was wir durch eine Reihe gewissenhafter Forscher über den Einfluss des Nicotins auf das Herz und das Gefässsystem wissen, zu einer auch nur versuchsweisen Einführung dieses Giftes in die Behandlung der Erkrankungen des Herzens ermuthigen. Denn abgesehen von seinen bedenklichen Nebenwirkungen führt das Nicotin nicht selten zu Unregelmässigkeiten der Herzaction, die schon an und für sich von einer Anwendung dieses Mittels abschrecken sollten (Fig. 11 Taf. I).

Obwohl es nicht im ursprünglichen Versuchsplane gelegen war, die Herz- und Gefässwirkung des Nicotins näher zu analysiren, wurden in dieser Richtung doch unter wechselnden Umständen eine Reihe von Beobachtungen gemacht, die, wenn auch nichts wesentlich Neues enthaltend, doch soweit von Interesse sind, um ihre anhangsweise Wiedergabe zu rechtfertigen. Auch insoweit dieselben nur eine Bestätigung bereits bekannter Thatsachen enthalten, dürften sie nicht ganz werthlos sein, weil sie ausschliesslich an Kaninchen gewonnen wurden, während die früheren Angaben grösstentheils auf an Hunden ausgeführte Experimente gestützt sind.

Der schon von Traube im Detail gegebene Ablauf der Nicotin-Wirkung mit Rücksicht auf die Blutdruck- und Pulscurve konnte für mittlere Nicotindosen auch bei Kaninchen vollständig bestätigt werden.

1) E. Stadelmann, Pharmakotherapeutische Bestrebungen bei Herzkrankheiten. Deutsch. Archiv f. klin. Med. 1899. S. 129.



Eine regelmässige Abweichung wurde nur in dem Umstande gefunden, dass die von Traube beschriebene Zunahme der Pulsfrequenz im Stadium der Drucksteigerung bei Kaninchen gewöhnlich gar nicht und nur manchmal andeutungsweise zum Ausdrucke kommt. Das Ausbleiben dieser auf eine der Reizung folgenden vorübergehenden Lähmung der cardialen Vagusenden zurückzuführenden Erscheinung beruht wahrscheinlich auf der namentlich bei auf dem Kaninchenbrett gefesselten Thieren (Hering[1]) viel geringeren ja fast völlig fehlenden tonischen Erregung des Vagus. Dass die Pulsverlangsamung im ersten und zweiten Stadium Traube's durch eine Reizung sowohl der intra- als auch der extracardialen Hemmungsapparate bedingt ist, haben schon Wertheimer und Colas[2]) behauptet.

Sie stellten fest, dass die erste Pulsverlangsamung durch Section der Vagi nicht gehindert werde, dagegen nach Atropinisirung fehle und bewiesen damit, dass die cardialen Vagusendigungen an dem Zustandekommen dieser Verlangsamung direct betheiligt seien.

Durch Injection von Nicotin während gleichzeitiger Abklemmung der Hirnarterien gelang es mir, sicherzustellen, dass auch eine Erregung des cerebralen Vaguscentrums an der Pulsverlangsamung und Drucksenkung einen gewissen Antheil habe. Denn beim Oeffnen des Gefässverschlusses trat nicht selten eine deutliche zweite Pulsverlangsamung auf (Fig. 12 Taf. I), welche gelegentlich von einer entsprechenden stärkeren Blutdrucksenkung begleitet war, die an der ohnehin scharf abfallenden Druckcurve sich als besondere deutlich ausgeprägte Erniedrigung abzeichnete. Der Umstand, dass im Momente der centralen Vagusreizung nach Hirnanämie beim Wiedereinströmen des Blutes stets nur eine Senkung des Blutdruckes zu beobachten ist, macht es wahrscheinlich, dass die gewählten Dosen von Nicotin in dem Zustande, in welchem sich das Vasomotorencentrum nach der Abklemmung befindet, keinen Reiz für dasselbe bilden.

Dass während der Absperrung der Hirnarterien im Anschlusse an die Nicotininjection trotz der im allgemeinen jäh ansteigenden Druckcurve sich die cardiale Reizung der Hemmungsapparate durch eine interponirte Drucksenkung und Pulsverlangsamung Geltung ver-

---

1) H. E. Hering, Ueber die Beziehungen der extracardialen Herznerven zur Steigerung der Herzschlagszahl bei Muskelthätigkeit. Pflüger's Archiv Bd. LX. 1895 S. 429.

2) Wertheimer et Colas, Contribution à l'étude de l'action de la nicotine sur la circulation. Archiv. de Physiologie. 1891. S. 341.



schaffte (Fig. 12), ist ein weiterer Beweis für die schon von Wertheimer und Colas gesicherte Erregung der cardialen Vagusenden.

Bei kleinen Dosen war diese Senkung des Blutdruckes manchmal deutlich ausgeprägt, ohne dass sie sich auch in den Fällen, wo die ganz kurz vorausgegangene Vagusreizung eine ganz ausgesprochene Retardation des Herzschlages bedingt hatte (Fig. 13a), mit einer Verlangsamung des Pulses combinirt hätte (Fig. 13b). Dass die Blutdrucksenkung und die Pulsverlangsamung wenigstens nicht allein von einer Reizung der Depressoren abhängig sind, ging daraus hervor, dass sie in gleicher Weise auch nach Durchschneidung dieser Nerven hervorgerufen werden konnten.

Eine ähnliche Doppelwirkung wie auf den Herzhemmungsmechanismus entfaltet das Nicotin auch gegenüber den Apparaten, von welchen der Gefässtonus abhängig ist. Auch diese werden nicht nur in ihrem medullären Centrum, sondern auch in ihren peripheren Antheilen durch das Nicotin mächtig gereizt. Das letztere haben schon Wertheimer und Colas bewiesen, indem sie zeigen, dass auch nach völliger Zerstörung des Rückenmarkes eine Nicotininjection eine Blutdrucksteigerung von 12 mm Hg hervorrufen könne. Allerdings schliesst das von ihnen gewählte höchst eingreifende Operationsverfahren Reizwirkungen anderer Art nicht mit vollkommener Sicherheit aus. Durch folgenden Versuch finden jedoch ihre Angaben eine weitere Bestätigung.

Wird durch eine 10 Minuten dauernde Abklemmung der Hirnarterien ein vollständig paralytischer Blutdruck erzeugt, der weder durch Lüftung des Gefässverschlusses, noch durch längere Dyspnoe eine Hebung erfährt, und geschieht nun die Injection einer mittleren oder grossen Nicotindosis, so erfolgt unter ausgeprägter Pulsverlangsamung, die im Beginne selbst von längeren diastolischen Stillständen (Fig. 14 Taf. I) unterbrochen sein kann, nach einer geringen von der Verlangsamung des Herzschlages abhängigen Senkung bei Fortdauer dieser Verlangsamung eine oft sehr erhebliche (80 mm Hg) Blutdrucksteigerung, deren Höhe an und für sich mit Rücksicht auf unsere Versuchsthiere ihre Abhängigkeit von einer Erregung der spinalen Gefässcentren ausschliesst. In diesem Zustande scheinen die Gefässcentra im Rückenmarke überhaupt kaum noch erregbar zu sein, da sie auch auf den dyspnoischen Blutreiz nicht mehr reagiren. Der Verlust ihrer Erregbarkeit ist wahrscheinlich auf die infolge der Vasoparalyse ungenügenden Circulationsverhältnisse zurückzuführen. Die in der beschriebenen Weise erzeugte Blutdrucksteigerung kann $^1/_4$—$^1/_2$ Minute andauern. Die anfangs stark verlangsamte Pulszahl

erfährt nach erfolgter Vaguslähmung in diesem Falle eine die vorangehende übertreffende Zunahme, die auf die bessere Versorgung des Herzens mit Blut zu beziehen sein dürfte.

Eine Wiederholung der Nicotininjection in beliebiger Dosis vermag nach Abklingen der geschilderten Erscheinungen diese nicht mehr hervorzurufen und bedingt nur eine weitere unbedeutende Pulsverlangsamung. Dagegen kann auch dann noch durch Einspritzung von Nebennierenextract der Blutdruck immer und immer wieder selbst bis über seinen Normalwerth emporgetrieben werden.

Hält man diese Thatsachen zusammen und will man nicht die immerhin unwahrscheinliche Annahme machen, dass das Nicotin denselben Apparat, welchen das Nebennierenextract stets von neuem in kräftige Erregung zu versetzen imstande ist, selbst bei Steigerung seiner Dosis nicht mehr zu reizen vermöge, so erübrigt wohl nur die viel ungezwungenere Erklärung, dass der Angriffspunkt des Nebennierenextractes peripherer gelegen sei als der des Nicotins und dass das letztere am Orte seiner Wirksamkeit zuerst erregend, dann aber lähmend eingreife. Ob das Nicotin im Sinne von Wertheimer und Colas die bisher hypothetischen, weil anatomisch nicht nachgewiesenen peripheren vasoconstrictorischen Ganglienapparate oder die Nervenendigungen der Gefässverengerer direct beeinflusst, ist weder durch unsere noch durch die Experimente der genannten Autoren strenge erweisbar. Dagegen spricht viel dafür, dass die Wirkung der Auszüge der Nebennieren nach Ausschaltung des Gefässcentrums unmittelbar auf die Gefässmusculatur erfolgt.

Der depressorische Effect des Nicotins im ersten Stadium Traube's kann bei Verwendung kleiner Dosen und paralytischem Blutdruck, wo er infolge des mangelnden Gefässtonus und der an und für sich sehr niedrigen Pulszahl nicht zur Geltung kommt, dadurch wieder anschaulich gemacht werden, dass die Application des Giftes auf der Höhe einer durch Nebennierenextract hervorgerufenen Blutdrucksteigerung geschieht. Doch ist dabei die Vorsicht zu gebrauchen, dass vor der Nicotininjection alle Reste des etwa in der Spritze und in der Injectionscanüle noch enthaltenen Extractes durch mehrmalige Ausspritzung mit physiologischer Kochsalzlösung entfernt worden sind, weil sonst selbst Spuren von zurückgebliebenem Nebennierenauszug ihren pressorischen Einfluss in weit überwiegender Weise Geltung verschaffen.

Schliesslich sei noch einer Beobachtung erwähnt, welche die in Punkt 14 der grundlegenden Traube'schen Abhandlung enthaltene Behauptung in ihrer allgemeinen Fassung einschränkt. Traube



sagt: „Hat nach Durchschneidung der Vagi durch wiederholte Nicotininjection in steigender Gabe der Druck, die Höhe der respiratorischen Elevationen und die Pulsfrequenz bedeutend abgenommen, dann bewirkt eine Suspension von dem Augenblicke an, wo die nächste Einblasung einsetzen sollte, continuirliche Abnahme des mittleren Druckes und der Pulsfrequenz, aber wellenförmige Schwankungen erscheinen während solcher Suspensionen selbst dann nicht, wenn zwischen dem Beginne der Suspension und dem Eintritte des Herztodes 6 Minuten verfliessen.“ Dem gegenüber konnten wir unter gleichen Bedingungen wiederholt den Traube-Hering'schen Wellen gleichende Schwankungen bei sinkendem Blutdruck, welcher Umstand besonders bemerkenswerth ist, auftreten sehen. Eine Gesetzmässigkeit in dem Erscheinen dieses Phänomens wurde nicht festgestellt.

Bei Mäusen, deren Brustkorb bis auf die Intercostalmuskeln freipräparirt worden war, markirte sich nach Nicotininjection das Auftreten der Vergiftungserscheinungen in der Herzgegend durch ein nur auf diese Region beschränktes, oft sehr lebhaftes Flimmern. Legte man in diesem Stadium rasch das Herz bloss, so zeigte dasselbe entweder eine verlangsamte, aber sonst normale Schlagfolge, oder man traf auf unregelmässige wogende Bewegungen. Niemals jedoch war ein ausgesprochenes Flimmern der Musculatur zu beobachten. Es ist deshalb die geschilderte Erscheinung auf eine Interferenz der Erschütterungen der Brustwand durch das Herz mit dem fibrillären durch die Nicotinvergiftung bedingten Spiel der Intercostalmuskeln zurückzuführen.

Ein ausgesprochener Herzstillstand mit Blähung des linken Vorhofes wurde nur in einem Falle beobachtet. Des öfteren gelang es hingegen, bei Mäusen Unregelmässigkeit der Herzaction, Gruppenbildung und mehr oder weniger entwickelten Pulsus alternans hervorzurufen.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. I.

Die Figuren 1a, b, c, d, 2a, b, c, d und 11 sind von links nach rechts, alle übrigen umgekehrt von rechts nach links zu lesen.

Die niederen Theilstriche auf der Abscisse markiren Secunden, die höheren durch eine zweite Horizontale verbundenen Linien geben einen Eingriff und gewöhnlich auch die Dauer desselben wieder.

Die Blutdruckcurven (Bd) sind, um Raum zu sparen, der Abscisse stark genähert, und die absoluten Druckhöhen sind deshalb an der Ordinate durch die angesetzten Zahlen ersichtlich gemacht.

Die Respirationen (R) sind in Fig. 1 und 2 durch directe Uebertragung auf einen Knoll'schen Schreibhebel, in Fig. 3—10 durch Verbindung der Trachea

des Versuchsthieres mit einem geschlossenen Luftraum und des letzteren mit einer Schreibtrommel verzeichnet. In beiden Fällen ist der aufsteigende Curventheil exspiratorisch.

In Fig. 11 geschah die Registrirung der Herzbewegungen (H) ebenfalls durch Verbindung des Herzens mit dem Knoll'schen Schreibhebel.

Fig. 1 und 2 sind von weissen Mäusen, Fig. 11 von einer curarisirten Ratte gewonnen. Alle übrigen Curven stammen von Kaninchen, die in Fig. 12, 13 und 14 von curarisirten, die anderen von unvergifteten Thieren.

Die Blutdruckcurven sind mittels Quecksilbermanometers aufgenommen.

Fig. 1.

a. Normale Athmung.

b. Entwickelung inspiratorischer Stillstände fast unmittelbar nach der Injection von 0,0001 mg Nicotin.

c. Hochgradige Beschleunigung und Abflachung der Athmung.

d. Auftreten inspiratorischer Pausen bei Abnahme der Schnellathmung.

Fig. 2.

a. Normale Athmung.

b. Hochgradige Schnell- und Tiefathmung nach Application von 0,0002 Nicotin.

c. und d. Abklingen der Vertiefung und der Respirationsbeschleunigung.

Fig. 3. Bei a Injection von 0,00004 mg Nicotin.

Fig. 4. Bei a Injection von 0,002 mg Nicotin in die Vena femoralis.

Fig. 5a. Bei α Injection von 0,002 mg Nicotin nach vorangegangener zweifacher Application derselben Dosis.

b., c. und d. stellen den weiteren Ablauf der Erscheinungen dar.

Fig. 6. Die Halsvagi durchschnitten, bei a Injection von 0,0005 mg Nicotin.

Fig. 7. Die Halsvagi durchschnitten, bei a Injection von 0,0006 mg Nicotin.

Fig. 8. Bei a) Verschluss, bei b) Oeffnung des Verschlusses der Hirnarterien, bei c) Injection von 0,00003 mg Nicotin.

Fig. 9. Bei a) Verschluss, bei b) Oeffnung des Verschlusses der Hirnarterien, bei c) Injection von 0,002 mg Nicotin.

Fig. 10. Bei a) Injection von 0,00005 mg Nicotin, bei b) Injection von 0,1 mg Chloralhydrat.

Fig. 11. Pulsus alternans durch längere Zeit anhaltend infolge von Nicotininjection (0,003 mg).

Fig. 12. Bei a) Verschluss, bei b) Oeffnung des Verschlusses der Hirnarterien, bei c) Injection von 0,0002 mg Nicotin.

Fig. 13. Halsvagi durchschnitten, bei a) Inductionsreizung eines peripheren Halsvagusstumpfes, bei b) Injection von 0,0001 mg Nicotin.

Fig. 14. Paralytischer Blutdruck nach 10 Minuten langer Abklemmung der Hirnarterien. Bei a) Injection von 0,01 mg Nicotin, bei b) von 0,01 mg Atropin.

XXV.

Aus dem pharmakologischen Institute der Universität Leipzig.

Beobachtungen über die Wirkung einiger aliphatischer Kohlenwasserstoffe, verglichen mit derjenigen des Aethers, und über das Verhalten der Vaguserregbarkeit während der Narkose.

Von

M. Elfstrand.

(Mit 8 Curven.)

Es ist zwar schon lange bekannt, dass die narkotische Wirkung, welche bei den als Inhalationsanästhetica praktisch verwendeten Substanzen, besonders dem Aether und Chloroform, in typischer Form hervortritt, auch den einfacheren Verbindungen der Fettreihe, den Kohlenwasserstoffen, zukommt. Genauere Untersuchungen über die Wirkung dieser Stoffe sind aber, abgesehen von dem zeitweilig auch praktisch gebrauchten Pental (Amylen), meines Wissens nicht ausgeführt worden.

Es bot einiges Interesse, diese Lücke auszufüllen und namentlich einen Vergleich anzustellen zwischen der Wirkung von Kohlenwasserstoffen und derjenigen des Aethyläthers. Für eine derartige Untersuchung boten sich aus verschiedenen Gründen als geeignetes Material die Verbindungen aus 5 Kohlenstoffatomen dar. Sie sind in der erforderlichen Reinheit verhältnissmässig leicht und zu mässigen Preisen zu beschaffen.

Das normale Pentan (C_5H_{12}) ist bekanntlich der Hauptbestandtheil der niedrigst siedenden Antheile des Erdöles, welche in dem sogenannten Petroleumäther enthalten sind. Neben diesem gesättigten Kohlenwasserstoff verdiente als Repräsentant der ungesättigten das allerdings schon wiederholt untersuchte Pental (Amylen), C_5H_{10}, Berücksichtigung. Mit den Wirkungen dieser beiden Substanzen konnte endlich noch diejenige eines cyclischen ungesättigten Kohlenwasserstoffes, des Cyclopentadiens, C_5H_6, verglichen

werden, welches durch die Untersuchungen von G. Kraemer und A. Spilker[1]) leicht zugänglich geworden ist.

Zum Vergleich mit dem Aethyläther in pharmakologischer Hinsicht eigneten sich diese Körper um so mehr, als sie sowohl in ihren Moleculargewichten als auch ihren Siedepunkten dem Aether sehr nahe kommen.

Der Plan der Untersuchung war folgender. Es sollten zunächst die nach der Inhalation der Dämpfe dieser Stoffe, sowie nach ihrer subcutanen Injection bei Thieren zu beobachtenden Allgemeinerscheinungen, die Intensität, Dauer und der Verlauf der Narkose, eventuell auch die nach der Einspritzung unter die Haut auftretenden Localwirkungen ermittelt werden. Die Versuche mit subcutaner Injection wurden auch in der Voraussicht unternommen, dass es gelingen könnte, bei dieser Applicationsmethode schärfer als es bei der Inhalation möglich ist, die Abhängigkeit der Erscheinungen von der Grösse der Dosis kennen zu lernen. Ferner sollte das Verhalten des Blutdruckes und der Herznerven während der verschiedenen Narkosen studirt werden.

Den Versuchsergebnissen sind einige Bemerkungen über die chemischen Eigenschaften der pharmakologisch untersuchten Substanzen vorauszuschicken.

1. Das normale Pentan, $C_5H_{12} = CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3$, ist im reinen Zustande eine farblose leichtbewegliche Flüssigkeit von schwachem Geruche und dem specifischen Gewicht 0,6263 (17° C.); es siedet bei 37° C. Ich verwendete theils von E. Merck bezogenes reines Pentan, theils stellte ich es mir selbst durch fractionirte Destillation ans käuflichem Petroleumäther dar. Das Merck'sche Präparat ging zum grössten Theil bei 37—45° C. über und hatte bei 13° C. das specifische Gewicht 0,6345. Das von mir dargestellte Pentan siedete in den gleichen Temperaturintervallen und entsprach bei 20° C. der Dichte von 0,6210.

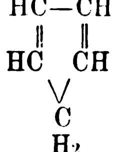
2. Pental (Fuselölamylen, Trimethyläthylen), $C_5H_{10} = (CH_3)_2 : CH \cdot CH_3$, ist in seinen Eigenschaften dem normalen Pental sehr ähnlich, riecht aber stärker und unangenehm — an Senföl erinnernd. Die Dichte ist bei 36,8° 0,6383, der Siedepunkt 37—38° C. Das zu meinen Versuchen dienende Präparat war das von Schering in den Handel gebrachte.

3. Cyclopentadien (C_5H_6) wurde in reiner Form zuerst von G. Kraemer und A. Spilker (l. c.) aus dem Rohbenzol des Stein-

1) G. Kraemer und A. Spilker, Bericht der Deutsch. chem. Gesellsch. Bd. XXIX. S. 552. 1896.



kohlentheers isolirt. Es hat die Eigenthümlichkeit, sehr leicht in die feste krystallinische dimoleculare Verbindung, das Dicyclopentadien, überzugehen, welch letztere früher schon von Roscoe, Étard und Lambert beobachtet worden ist. G. Kraemer und A. Spilker ermittelten die Constitution des Cyclopentadiens, welche in der Formel



ihren Ausdruck findet. Es ist eine eigenthümlich und sehr penetrant betäubend riechende farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt 41° C., kann nur in zugeschmolzenen Röhren einige Zeit unverändert aufbewahrt werden. Die dimoleculare Modification ist beständig; aus derselben kann durch einfaches Erhitzen und Destillation leicht die monomoleculare gewonnen werden. Das zu meinen Versuchen dienende Präparat war aus der Fabrik in Erkner bei Berlin bezogen.

Versuche an Fröschen.

In einer Reihe einfacher Versuche verglich ich zunächst die Wirkungen von Aether, Pentan, Pental und Cyclopentadien auf Frösche (Temporarien und Esculenten). Die Thiere wurden unter Glasglocken den Dämpfen der Substanzen so lange ausgesetzt, bis vollständige Paralyse der Willkürbewegungen und Aufhebung der Athmung eingetreten war, hierauf aus der Glocke entfernt und die Zeit notirt, innerhalb welcher Erholung eintrat.

Am raschesten erfolgte die Narkose in der Aetheratmosphäre (nach 3—5 Minuten), dann folgten Pental (nach 5—15 Minuten), Cyclopentadien (nach 10 Minuten) und Pentan (nach 13—18 Minuten). Bis zur Erholung verstrichen nach der Aethernarkose 23—30 Minuten, nach Pental 30 Minuten, nach Pentan 45—53 Minuten und nach Cyclopentadien 70 Minuten. Die Symptome waren im wesentlichen überall die gleichen: zu Beginn etwas motorische Aufregung, sehr bald verlangsamte und aussetzende Athmung, Sistirung der Athmung und endlich schlaffe Paralyse, in welcher übrigens die Reflexerregbarkeit keineswegs in der Regel vollständig aufgehoben, immer aber stark herabgesetzt war. Das Cyclopentadien hat ausserdem eine unverkennbare Wirkung auf die Muskeln. Schon nach kurzdauernder Inhalation machte sich eine eigenthümliche Steifigkeit der willkürlichen Muskeln bemerkbar, die indessen bei der Erholung allmählich wieder verschwand. Die elektrische Reizbarkeit

des Muskels wich in diesem geringen Grade der Vergiftung nicht merklich von der Norm ab. Lässt man aber die Thiere längere Zeit (1/2—1 Stunde in der Glocke verweilen, so tritt allmählich totale Muskelstarre ein, und die elektrische Reizbarkeit wird dann, je nach der Dauer der Einwirkung, entweder herabgesetzt oder ganz aufgehoben.

Die Herzthätigkeit der Frösche wurde von Pentan und Aether nicht sichtlich beeinflusst, wenn die aufgebundenen Thiere mit freigelegten Herzen unter die Glocke gebracht wurden.

Pental verursachte unter diesen Bedingungen Abnahme des Herzvolumens und etwas Unregelmässigkeit der Contractionen.[1]) Unter dem Einfluss der Cyclopentadiendämpfe verminderte sich die Zahl und Energie der Herzschläge sehr bald; schon vor dem Eintritt der Narkose waren Andeutungen von Herzperistaltik vorhanden. Längere Einwirkung der Dämpfe hatte systolischen Stillstand (Starre des Herzmuskels?) zur Folge. Ein auffallender Unterschied in der Reaction von Temporarien und Esculenten trat bei keinem der untersuchten Stoffe zu Tage.

Versuche an Säugethieren.

1. Pentan. Lässt man Kaninchen von einer Esmarch'schen Maske bei ungehindertem Zutritt der Luft mässige Mengen von Pentandämpfen inhaliren, so wird das Thier zuerst unruhig bei beschleunigter Respiration. Schon nach 3 Minuten stellt sich eine schwache Narkose ein: das Thier legt sich auf die Seite, die Athmung wird langsamer und tiefer, die Reflexe werden vermindert, aber nicht ganz aufgehoben. Regelmässig stellt sich Muskelzittern in den Extremitäten, mitunter auch in den Kopfmuskeln ein. Die Frequenz des Herzschlages wird kaum beeinflusst.

Unterbricht man in diesem Stadium die Inhalationen, so erwacht das Thier schon nach 2—3 Minuten wieder aus der Narkose und erlangt schnell die normale Bewegungsfähigkeit wieder. Setzt man durch Aufgiessen kleiner Pentanmengen auf die Maske die Narkotisirung fort, so kann das Thier, wie es scheint, beliebig lange in dem beschriebenen Grade der Narkose erhalten werden, wobei aber der Cornealreflex wenigstens niemals ganz verschwindet. Auch aus

1) H. Rieth (Inaug.-Dissert. Tübingen 1893) hat unter Dreser die Wirkungen des Pentals auf Thiere untersucht und bei Fröschen, welche 20—60′ eine Pentalatmosphäre athmeten, auch Methämoglobinbildung im Blute constatirt. Ich habe diesen Punkt nicht verfolgt; eine besondere Veränderung der Blutfarbe ist mir indessen bei meinen Versuchen nicht aufgefallen.



dieser prolongirten Narkose erholen sich Kaninchen binnen 2—3 Minuten, sobald die Inhalationen unterbrochen werden.

Giesst man aber grössere Pentalmengen auf die Maske, so verliert sich bald das Muskelzittern, auch der Cornealreflex verschwindet nun vollständig, gleichzeitig hören aber auch die Athembewegungen auf, und die Thiere gehen nun zu Grunde, wenn nicht sofort künstliche Respiration eingeleitet wird. Durch letztere kann das Leben erhalten werden; nach ca. 5 Minuten kehren gewöhnlich die spontanen Athembewegungen zurück, es verstreicht aber ungefähr $^{1}/_{2}$ Stunde bis zur vollständigen Erholung. Katzen können durch Pentaninhalationen nur unvollständig betäubt werden. Die Athmung wird sehr rasch bedeutend verlangsamt und vertieft und ungefähr 10 Minuten nach Beginn der Inhalationen hat das Thier zwar die Fähigkeit der willkürlichen Bewegung verloren, es treten aber unwillkürliche Bewegungen, Muskelsteifigkeit und ein ähnliches Zittern in den Muskeln wie in der Pentannarkose der Kaninchen auf. Die Reflexerregbarkeit wird niemals aufgehoben, ist vielmehr zuweilen abnorm verstärkt. Forcirt man die Narkose durch Steigerung der Dosis, so gelingt es zwar, die Reflexe erheblich abzuschwächen, zugleich aber wird die Respiration insufficient und erlischt meist gleichzeitig mit dem Cornealreflex. Die Herzaction hört ziemlich gleichzeitig mit der Athmung auf. Durch künstliche Athmung und Thoraxcompression gelingt es dann nur ausnahmsweise noch, das Leben wieder zurückzurufen. Hunde verhalten sich ebenso wie Katzen.

2. Pental. Die Pentalnarkose ist bei Kaninchen der Pentannarkose sehr ähnlich. Die Athmung wird aber fast sofort nach Beginn der Inhalationen verlangsamt und vertieft; die Thiere werden dann vorübergehend unruhig, bis etwa nach 5 Minuten eine schwache Narkose mit theilweise erhaltenen Reflexen sich einstellt. Muskelzittern oder Krämpfe, welche von H. Rieth (l. c.) in der Pentalnarkose beobachtet worden sind, habe ich bei meinen Pentalversuchen nicht wahrgenommen. Die Narkose lässt sich durch reichlichere Zufuhr von Pentaldämpfen wenigstens mitunter bis zur Aufhebung der Reflexe steigern, ohne dass zugleich die Athmung sistirt. Unterbricht man die Inhalationen, so erholen sich die Thiere ebenso rasch wie aus der Pentannarkose.

Katzen sind durch Pental etwas leichter und vollständiger, aber auch nicht bis zum Erlöschen aller Reflexe bei normal bleibender Respiration zu narkotisiren. Lässt man inhaliren, bis der Cornealreflex erlischt, so hört auch bei Pental gleichzeitig die Athmung auf.

Während ein junges Hündchen schon 3 Minuten nach Beginn der Pentaleinathmung in eine leichte Narkose verfiel, gelang dies bei einem ausgewachsenen älteren Hunde erst nach 10 Minuten. Die Pentalnarkose ist bei Hunden sehr unvollständig und rasch vorübergehend. Sowohl bei Katzen als auch bei Hunden beobachtete ich in der Pentan- und Pentalnarkose mehrmals Salivation.

3. Cyclopentadien. Auch durch Inhalation von Cyclopentadien können Kaninchen narkotisirt werden; 9—10 Minuten nach Beginn der Einathmung von der Maske lagen die Thiere mit fast vollständiger Aufhebung der Reflexe bewegungslos auf der Seite. Die Athemfrequenz war stark herabgesetzt, die Zahl der Herzschläge vermehrt und in einem der Versuche ihr Rhythmus unregelmässig. Während einer scheinbar tiefen und vollständigen Narkose traten in 2 Versuchen nach plötzlichem Aufschreien heftige allgemeine Krämpfe auf, die indessen nicht zum Tode führten. Das Erwachen aus der Cyclopentadiennarkose erfolgt auffallend langsam; erst 1/2 Stunde nach Sistirung der Zufuhr der Dämpfe war die spontane Motilität einigermaassen wieder hergestellt und erst nach 18 Stunden war das Verhalten der Thiere wieder ein ganz normales.

Ich lasse die genauen Aufzeichnungen über einen mit Cyclopentadien angestellten Versuch folgen.

Kaninchen von 2,7 kg Körpergewicht.

4 h. 1 m. Respiration des frei auf dem Tische sitzenden Thieres 136. Pulsfrequenz 280 in der Minute. Beginn der Einathmung von der Esmarchschen Maske.

4 h. 2 m. etwas Unruhe.

4 h. 11 m. fast vollständige Narkose. Respiration 36; Pulsfrequenz 360. Reflexe fast ganz anfgehoben.

4 h. 18 m. Cornealreflex minimal. Das Thier schreit auf.

4 h. 23 m. heftige allgemeine Krämpfe; die Inhalationen werden unterbrochen.

4 h. 25 m. Respiration 80. Puls 320.

4 h. 30 m. Cornealreflex wieder normal; die übrigen Reflexe schwach.

4 h. 37 m. Respiration 100. Puls 312.

4 h. 45 m. Resptration 100. Puls 288. Das Thier liegt noch auf der Seite, bewegt mitunter etwas den Kopf, macht aber sonst keine spontane Bewegung.

4 h. 50 m. Motilität etwas besser.

4 h. 53 m. läuft einige Strecken, bleibt aber dann wieder auf dem Bauche liegen. Respiration (etwas dyspnoisch) 108. Puls 300.

4 h. 55 m. Motilität ziemlich gut. Respiration 112. Puls 304. Das Thier frisst noch nicht. Bis zum folgenden Tage morgens 8 h. hat das Kaninchen noch kein Futter berührt. 2 Stunden später beginnt es zu fressen und verhält sich auch sonst normal.

4. Aether. Bei den zum Vergleich mit Aether angestellten Versuchen trat unter Verlangsamung der Athmung nach ca. 4 Minuten tiefe Narkose mit Aufhebung aller Reflexe und unter Fortbestand regelmässiger Athmung ein; ca. 6 Minuten nach Sistirung der Aetherzufuhr war die Motilität theilweise zurückgekehrt, nach 15 Minuten vollständige Erholung eingetreten.

Wirkung der Anästhetica nach subcutaner Injection.

Wie schon in der Einleitung bemerkt wurde, versuchte ich auch festzustellen, wie sich der Ablauf der Wirkung der Anästhetica nach Einverleibung derselben in das Unterhautzellgewebe gestaltet. Es war bei dem Fehlen einschlägiger Beobachtungen früherer Autoren nicht vorauszusehen, in welchem Maasse das Gewebe unter der Haut als resorbirendes Organ für die hier in Betracht kommenden leicht flüchtigen und in Wasser mehr oder weniger schwer löslichen Flüssigkeiten zu functioniren vermag und welche locale Veränderungen durch dieselben hervorgerufen werden. Dass kleine Mengen von Aether (circa 1 ccm) vom Unterhautzellgewebe des Menschen ohne sichtliche Localreizung resorbirt werden, lehrt die praktisch-ärztliche Erfahrung.

Meine eigenen Beobachtungen an Kaninchen ergaben, abgesehen von den mit Ausnahme des Cyclopentadiens bei den verschiedenen Stoffen (Pentan, Pental und Aether) hervortretenden geringen Verschiedenheiten, im allgemeinen Folgendes: Injicirt man mit der Pravaz'schen Spritze mehr als ½—1 ccm Pentan, Pental oder Aether unter die Rumpfhaut eines Kaninchens, so bildet sich fast momentan ein Emphysem an der Injectionsstelle, jedenfalls infolge der Umwandlung der niedrig siedenden Flüssigkeit durch die Körperwärme in Dampfform. Einigermaassen konnte ich diesem Uebelstand dadurch vorbeugen, dass ich die Flüssigkeiten nicht mit der Spritze injicirte, sondern aus einer graduirten Bürette langsam, lediglich durch die Wirkung des hydrostatischen Druckes unter die Rückenhaut des nicht gefesselten Thieres einfliessen liess. Das Gewebe setzt dem Vordringen der Flüssigkeit offenbar nur einen geringen Widerstand entgegen. Wenn man nicht die Geschwindigkeit des Ausflusses durch Handhabung eines Quetschhahnes sorgfältig regulirt, dringen in verhältnissmässig kurzer Zeit grosse Mengen von Flüssigkeit unter die Haut und verbreiten sich bis auf sehr weit von der Injectionsstelle entfernte Körpertheile.

Die örtlichen Wirkungen sind natürlich je nach den Mengen von verschiedener Intensität, fehlen aber auch nach der langsamen

Injection kleiner Quantitäten niemals ganz. Die Umgebung der Injectionsstelle ist hyperämisch; reichlichere Dosen verursachen ausserdem Emphysem, Oedeme und starke Abkühlung der angrenzenden Körpertheile.

Ohne Zweifel gelangen die injicirten Flüssigkeiten zur Resorption, und zwar, wie sich aus dem Nachfolgenden ergeben wird, reichlich genug, um eine allgemeine Narkose zu Stande kommen zu lassen. Dieser Effect wird leichter und sicherer erreicht, wenn man kleine Mengen langsam einfliessen lässt. Bei rascher Injection grösserer Volumina verhindern zweifellos die starke Abkühlung der Gewebe und die sonstigen örtlichen Veränderungen den stetigen Fortgang der Resorption.

Die Resultate meiner Versuche lasse ich der Kürze halber in tabellarischer Zusammenstellung folgen. Vorauszuschicken ist, dass die Symptome der Narkosen die gleichen waren wie nach der Inhalation des betreffenden Anästheticums.

Tabelle I.

Versuchsnummer und Körpergewicht des Versuchsthieres in kg	Menge des injicirten Stoffes in ccm pro 1 Kilo Thier	Art der Wirkung und Zeitpunkt des Eintritts derselben nach der Injection	Dauer der Narkose	Bemerkungen
I. 1,21	3,3 Pentan	Nach 5′ Narkose	15 Minuten	
II. 1,12	2,7 Pental	Keine Wirkung	—	Die Exspirationsluft roch stark nach Pental
III. 2,70	3,0 Pental	Nach 8′ Narkose	wenige Minuten	Das Thier starb am darauffolgenden Tage an Pneumonie.
IV. 0,95	3,7 Pental	Nach 7′ Narkose	4 Minuten	
V. 1,12	1,7 Aether	Keine Wirkung	—	
VI. 1,00	2,0 Aether	Nach 10′ unvollständige Narkose	10 Minuten	
VII. 0,95	2,1 Aether	Nach 10′ unvollständige Narkose	10 Minuten	
VIII. 2,70	3,7 Aether	Nach 9′ Narkose	40 Minuten	
IX. 1,21	3,7 Aether	Nach 20′ Narkose	38 Minuten	
X. 0,95	4,7 Aether	Nach 5′ Narkose	60 Minuten	
XI. 1,12	7,5 Aether	Nach 7′ Tod	—	

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass von den untersuchten Stoffen pro 1 Kilo Körpergewicht des Kaninchens annähernd die gleichen Mengen, **3,0—3,5** ccm erforderlich sind, um nach subcutaner Injection allgemeine Narkose herbeizuführen. Die Narkose tritt aber, besonders beim Aether, erheblich später ein als bei der Inhalation



und dauert auch länger an, Umstände, welche sich leicht aus der langsameren, auf einen längeren Zeitraum sich erstreckenden Resorption von einer verhältnissmässig kleinen Oberfläche aus erklären.

Die subcutane Injection von Cyclopentadien habe ich nur in wenigen Versuchen ausgeführt. Kleinere Mengen von 0,5—1,0 ccm bewirkten keine Narkose, aber Unruhe und allgemeine Schwäche. 3,0 ccm, einem Kaninchen von 2,3 kg injicirt, tödteten dasselbe nach 4½ Stunden unter heftigen allgemeinen Krämpfen. Bei der Section des Thieres trat die enorm stark localreizende Wirkung des Stoffes zu Tage: von der Injectionsstelle an den Seiten des Rumpfes aus weitverbreitete Hyperämie; in der Bauchhöhle 30 ccm, in der Pleurahöhle und im Herzbeutel geringere Mengen blutig gefärbten Exsudats; auf den hyperämischen serösen Häuten zerstreute bis linsengrosse weisse Fibringerinnsel. Die Nieren waren stark hyperämisch. Alle Theile des Thieres, sowie auch das Blut rochen stark nach Cyclopentadien. Auffallendere Veränderungen des Blutes waren nicht nachweisbar.

Wirkung der Anästhetica auf den Blutdruck.

Die von mir angestellten Blutdruckversuche beschränken sich auf Kaninchen. Die Stoffe kamen in der Regel aus einer mit der Trachealcanüle verbundenen Flasche zur Inhalation; auf der einen Seite communicirte dieselbe durch eine kurz unter dem Stöpsel endende weite Röhre mit der Aussenluft. Das Narkoticum wurde durch eine Trichterröhre auf die den Boden der Flasche bedeckende Watte gegossen. In einigen Fällen beobachtete ich den Blutdruck nach subcutanen Aetherinjectionen.

Es war mir vornehmlich um die Vergleichung der Beeinflussung des Blutdruckes und der Pulsfrequenz durch die verschiedenen Anästhetica zu thun. Von weiteren Versuchen mit Cyclopentadien habe ich, nachdem mir die intensive Localwirkung dieses Stoffes bekannt geworden war, abgesehen. Dagegen schien es mir wünschenswerth, das Chloroform zu berücksichtigen. In Anbetracht der Schwierigkeit, Kaninchen durch Chloroform allein zu narkotisiren, benutze ich ein Gemisch von Chloroform und Aether.

Der besseren Uebersichtlichkeit halber und um die platzraubenden ausführlichen Versuchsprotokolle zu vermeiden, habe ich die wichtigeren Daten aus einer Anzahl von Versuchen tabellarisch zusammengestellt. Aus den Werthen für Blutdruck und Pulsfrequenz kurz vor einer Narkose und denjenigen auf der Höhe einer solchen habe ich Quotienten gebildet, in welchen die Nenner den jeweiligen

Normalwerthen entsprechen. In den Blutdruckcolumnen wurden zur rascheren Orientirung die Quotienten auch durch die entsprechenden Decimalbrüche ausgedrückt. Während ein und desselben Versuches wiederholt ausgeführte Narkose sind in der ersten Columne durch a, b, c... bezeichnet.

Tabelle II.

Versuchsnummer und a, b, c. Reihenfolge der Narkosen		Pentan		Pental		Aether		Aether-Chloroform	
		Blutdruck in mm Hg	Puls-frequenz in 1 Min.	Blutdruck in mm Hg	Puls-frequenz in 1 Min.	Blutdruck in mm Hg	Puls-frequenz in 1 Min.	Blutdruck in mm Hg	Puls-frequenz in 1 Min.
I.	a.	$\frac{40}{109}=0,37$	$\frac{230}{264}$	$\frac{42}{76}=0,55$	$\frac{264}{240}$	$\frac{50}{83}=0,60$	$\frac{346}{280}$	$\frac{63}{102}=0,52$	$\frac{150}{264}$
	b.	$\frac{50}{100}=0,50$	$\frac{240}{246}$	$\frac{32}{79}=0,40$	$\frac{230}{216}$	$\frac{44}{62}=0,70$	$\frac{284}{276}$	$\frac{68}{92}=0,73$	$\frac{134}{246}$
	c.			$\frac{28}{74}=0,37$				$\frac{61}{92}=0,66$	$\frac{258}{262}$
II.	a.	$\frac{58}{116}=0,50$	$\frac{240}{275}$	$\frac{64}{112}=0,57$	$\frac{328}{270}$	$\frac{65}{86}=0,75$	$\frac{306}{255}$		
	b.	$\frac{68}{104}=0,65$	$\frac{260}{250}$	$\frac{70}{94}=0,74$	$\frac{324}{306}$	$\frac{78}{71}=1,10$	$\frac{318}{276}$		
	c.	$\frac{48}{110}=0,43$	$\frac{270}{270}$			$\frac{72}{86}=0,83$	$\frac{288}{252}$		
	d.					$\frac{62}{65}=0,90$	$\frac{264}{264}$		
III.	a.	$\frac{56}{106}=0,53$	$\frac{276}{264}$						
	b.	$\frac{56}{106}=0,50$							
IV.	a.	$\frac{44}{90}=0,48$	$\frac{312}{262}$						

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass der Blutdruck bei Kaninchen durch sämmtliche von mir untersuchten Stoffe herabgesetzt wird. Am geringsten ist die Abnahme in der Aethernarkose; der Quotient schwankt hier in den Grenzen von 0,6—1,1, d. h. es kann sogar unter Umständen eine geringfügige Steigerung des Blutdruckes stattfinden.

Pentan und Pental erniedrigen die arterielle Spannung viel beträchtlicher als Aether. Die Quotienten schwanken zwischen 0,65—0,37 bei Pentan und 0,78—0,37 bei Pental. Auch das Chloroformäthergemisch deprimirt stärker als Aether allein. Mit dem Schwinden der Narkose (gewöhnlich wurden die Inhalationen bis zum möglichst vollständigen Schwinden der Reflexe fortgesetzt und

dann unterbrochen) erhebt sich der Druck rasch wieder ungefähr auf die normale Höhe. Bei in kurzen Zeiträumen während eines Versuches wiederholten Narkosen war bei Pentan, Aether und Chloroformäther die Depression gewöhnlich etwas geringer als bei der erstmaligen Wirkung des betreffenden Narkoticums. Bei Pental kam auch das Gegentheil hiervon zur Beobachtung, d. h. die Senkung war bei jeder späteren Narkose bedeutender als bei der vorhergehenden.

Die Pulsfrequenz wurde durch Pental constant vermehrt, bei den übrigen Stoffen gewöhnlich etwas vermindert.

Bekanntlich wird Aether in der ärztlichen Praxis als „Analepticum" angesehen und bei Collapszuständen häufig in Dosen von ca. 1,0 ccm zu subcutanen Injectionen verordnet.

Es ist meines Wissens noch nicht versucht worden, ob Injectionen von kleinen Aethermengen unter die Haut von Thieren den Blutdruck beeinflussen. Ich habe daher einige darauf hinzielende Beobachtungen angestellt und theile beifolgend die Versuchsdaten mit.

Kaninchen von 1,77 kg Körpergewicht.
Vor der Injection Blutdruck 100. Pulsfrequenz 230.
9 h. 33 m. Injection von 0,1 ccm Aether unter die Haut.
9 h. 35 m. Blutdruck 101. Pulsfrequenz 246.
9 h. 37 m. „ 103. „ 240.
9 h. 37 m. Injection von 0,2 ccm Aether.
9 h. 41 m. Blutdruck 101. Pulsfrequenz 234.
9 h. 42 m. Injection von 0,3 ccm Aether.
9 h. 45 m. Blutdruck 99. Pulsfrequenz 244.

Kleine subcutan injicirte Aethermengen lassen demnach bei Kaninchen einen erheblichen Einfluss auf Blutdruck und Pulsfrequenz nicht erkennen. Steigert man die Dosis, so stellt sich langsamer als bei nicht gefesselten Thieren allmählich Narkose ein und zwar unter denselben Veränderungen des Blutdruckes und der Pulsfrequenz wie nach Inhalation von Aetherdämpfen. Bei successiver Aetherinjection wird offenbar der Eintritt der Narkose durch die gleichzeitig stattfindende Elimination des Aethers durch die Lungen verzögert. Ueber das Verhalten von Blutdruck und Pulsfrequenz in der nach subcutaner Injection erfolgten Aethernarkose geben nachstehende Versuchszahlen Aufschluss.

Kaninchen von 1,67 kg Körpergewicht.
Vor der Injection Blutdruck 94. Pulsfrequenz 252.
10 h. 20 m. Injection von 1,0 ccm Aether.
10 h. 33 m. Blutdruck 82. Pulsfrequenz 306.
10 h. 35 m. Injection von 0,6 ccm Aether.

10 h. 42 m. Blutdruck 87. Pulsfrequenz 306.
10 h. 45 m. Injection von 0,5 ccm Aether.
10 h. 49 m. Blutdruck 91. Pulsfrequenz 300.
10 h. 49 m. Injection von 1,0 ccm Aether
10 h. 54 m. Blutdruck 81. Pulsfrequenz 300.
10 h. 54 m. Narkose. Cornealreflex fast aufgehoben.
11 h. 6 m. Blutdruck 84. Pulzfrequenz 294.
Das Thier erwacht aus der Narkose.

Die Gesammtmenge des injicirten Aethers betrug 3,0 ccm, welche erst nach 34 Minuten eine kurzdauernde Narkose herbeiführten. Die Wirkung einer grossen Dosis illustriren endlich die folgenden Versuchsnotizen:

Kaninchen von 1,77 kg Körpergewicht hatte innerhalb 1/2 Stunde 2,2 ccm Aether subcutan erhalten, ohne dass Narkose eingetreten war.

	Blutdruck	Pulsfrequenz.	Respiration.
10 h. 2 m.	90	280	—
10 h. 18 m.—10 h. 24 m. 6 ccm Aether injicirt.			
10 h. 28 m.	61	286	44
10 h. 55 m.	63	294	32
11 h. 10 m.	54	276	34
11 h. 51 m.	49	270	—

Die Athmung wurde nun oberflächlich und aussetzend, so dass das Thier nur durch Einleitung künstlicher Respiration am Leben erhalten werden konnte.

Ueber das Verhalten der Vaguserregbarkeit während der Narkose.

Meine Untersuchungen in dieser Richtung wurden angeregt durch eine ältere nicht publicirte Beobachtung von R. Boehm aus dem Jahre 1878. Er fand, dass bei Katzen während der Amylennarkose der am Halse durchschnittene N. vagus auf elektrische Reizung nicht in der gewöhnlichen Weise reagirte, dass aber nach dem Schwinden der Narkose die normale Erregbarkeit rasch zurückkehrte. Diese Beobachtungen sollten zunächst mit Pental, das auch im Amylen des Handels enthalten ist, und mit Pentan wiederholt und vervollständigt werden.

Es hat sich bei meinen Versuchen herausgestellt, dass die Vaguserregbarkeit auch beim Kaninchen nicht nur in der Pental- und Pentannarkose, sondern auch in der Aether- und Chloroformäthernarkose von der Norm abweicht, dass man es also höchstwahrscheinlich mit einer für die aliphatischen Anästhetica überhaupt charakteristischen Erscheinung zu thun hat.

Die Versuche sind ausschliesslich an Kaninchen angestellt. Der rechte N. vagus wurde am Halse präpärirt, in der Höhe des Larynx durchschnitten und in röhrenförmigen Platinhartgummielektroden wieder zwischen die Weichtheile des Halses versenkt, wo er während der ganzen Versuchsdauer unberührt liegen blieb. Vor der Narkotisirung wurde der Effect der Reizung bei einer bestimmten Reizdauer und Reizstärke am Kymographion registrirt und dann in verschiedenen Stadien der Narkose die Reizungen wiederholt. Der Einfluss des Narkoticums zeigte sich bei sämmtlichen von mir untersuchten Stoffen darin, dass der Effect der elektrischen Reizung gegenüber der Norm mehr oder weniger erheblich herabgesetzt war; dass also die Reizung keinen Herzstillstand mehr hervorrief. Der Nerv ist aber nicht ganz unerregbar, wie er es z. B. infolge der Wirkung der Alkaloide der Atropingruppe zu werden pflegt. Die Wirkung der Reizung spricht sich auch auf der Höhe der Wirkung gewöhnlich noch durch eine geringe, aber nachweisbare Verlangsamung der Pulsfrequenz und eine schwache Blutdruckherabsetzung aus. Durch Vermehrung der Reizstärke und Verlängerung der Reizdauer können diese minimalen Effecte der Reizung häufig verstärkt werden.

Da sich bei den Versuchen mit Pentan, Pental, Aether und Chloroformäther, wenn auch geringe, so doch nicht ganz uninteressante Verschiedenheiten ergaben, so will ich die Resultate nach den Stoffen gruppirt, getrennt vorführen und habe nur hinsichtlich der graphischen Darstellung und der Protokollirung der Versuchsdaten einige erläuternde Worte vorauszuschicken.

Die graphische Darstellung geschah so, dass nur die Veränderungen der Herzfrequenz während einer Reizperiode in ein Coordinatensystem eingetragen wurden. Um bei der verschiedenen Reizdauer vergleichbare Zahlen zu erhalten, habe ich die durch Abzählen der betreffenden Curvenstücke für eine bestimmte Anzahl von Secunden erhaltene Pulszahl überall auf 1 Minute berechnet. Die Pulszahlen sind auf der Ordinate, die Reizdauer in Secunden auf der Abscisse verzeichnet. „N“ an den Curven giebt an, dass die Reizung während der Narkose stattgefunden hat.

In den die Figuren erläuternden Protokollen bedeuten die in der Columne „Effect der Vagusreizung“ stehenden Brüche wie: $\frac{112}{20}$; $\frac{264}{24}$, dass während der (in Columne 1 angegebenen) Dauer der Reizung der Blutdruck von 112 auf 20 mm, die Schlagzahl des Herzens von 264 auf 24 in 1 Minute gesunken sind.

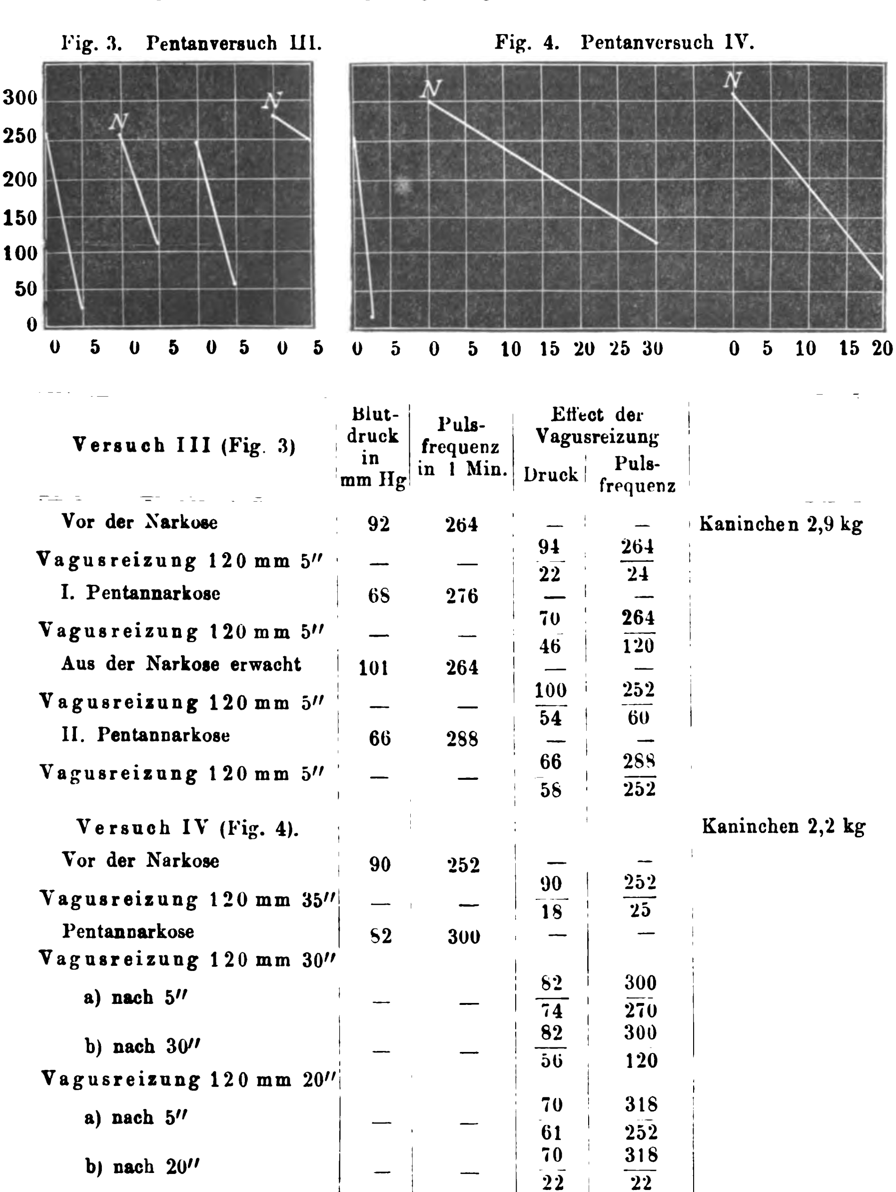
1. Pentan.

Fig. 1. Pentanversuch I.

Fig. 2. Pentanversuch II.

Versuch I (Fig. 1).	Blutdruck in mm Hg	Pulsfrequenz in 1 Min.	Effect der Vagusreizung		
			Druck	Pulsfrequenz	
Vor der Narkose	109	264	—	—	Kaninchen 1,5 kg
Vagusreizung 120 mm 5″	—	—	112/20	264/24	
I. Pentannarkose	54	240	—	—	
Vagusreizung 120 mm 5″	—	—	40/28	230/120	
Aus der Narkose erwacht	98	240	—	—	
Vagusreizung 110 mm 5″	—	—	100/46	240/50	
II. Pentannarkose	50	240	—	—	
Vagusreizung 120 mm 5″	—	—	50/40	240/168	
Aus der II. Narkose erwacht	95	220	—	—	
Vagusreizung 120 mm 5″	—	—	95/50	220/66	
Versuch II (Fig. 2).					Kaninchen 1,8 kg
Vor der Narkose	103	275	—	—	
Vagusreizung 120 mm 4″	—	—	102/36	275/60	
Pentannarkose	58	240	—	—	
Vagusreizung 120 mm 4″	—	—	58/52	240/180	
Vagusreizung 100 mm 4″	—	—	76/76	250/180	
Aus der Narkose erwacht	102	280	—	—	
Vagusreizung 120 mm 4″	—	—	104/50	250/48	

Fig. 3. Pentanversuch III. Fig. 4. Pentanversuch IV.



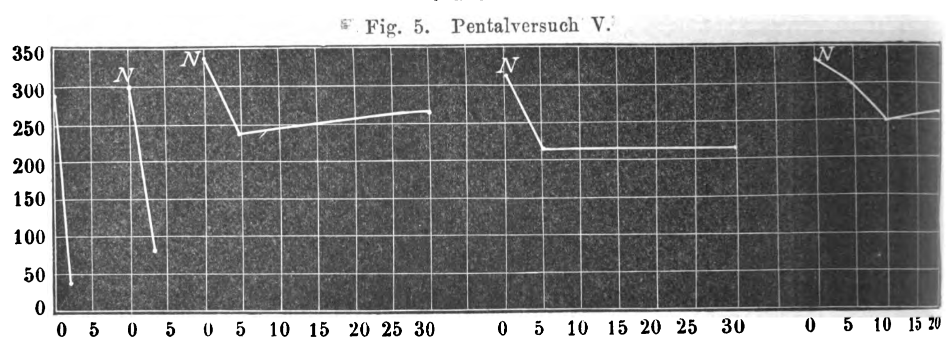
Versuch III (Fig. 3)	Blutdruck in mm Hg	Pulsfrequenz in 1 Min.	Effect der Vagusreizung Druck	Effect der Vagusreizung Pulsfrequenz	
Vor der Narkose	92	264	—	—	Kaninchen 2,9 kg
Vagusreizung 120 mm 5″	—	—	94/22	264/24	
I. Pentannarkose	68	276	—	—	
Vagusreizung 120 mm 5″	—	—	70/46	264/120	
Aus der Narkose erwacht	101	264	—	—	
Vagusreizung 120 mm 5″	—	—	100/54	252/60	
II. Pentannarkose	66	288	—	—	
Vagusreizung 120 mm 5″	—	—	66/58	288/252	
Versuch IV (Fig. 4).					Kaninchen 2,2 kg
Vor der Narkose	90	252	—	—	
Vagusreizung 120 mm 35″	—	—	90/18	252/25	
Pentannarkose	82	300	—	—	
Vagusreizung 120 mm 30″					
a) nach 5″	—	—	82/74	300/270	
b) nach 30″	—	—	82/56	300/120	
Vagusreizung 120 mm 20″					
a) nach 5″	—	—	70/61	318/252	
b) nach 20″	—	—	70/22	318/22	

Die durch Fig. 1—3 illustrirten Ergebnisse von 3 Pentanversuchen zeigen den Unterschied der Effecte der Vagusreizung im wachen und narkotisirten Zustande bei kurzdauernder (5″) Reizung. Die Wirkung der Reizung ist auch während der Narkose niemals gleich Null, aber bedeutend schwächer als ausserhalb der

Narkose. Fig. 4 lässt erkennen, wie bei Verlängerung der Reizdauer innerhalb der Narkose der Effect der Reizung stetig zunimmt.

2. Pental.

Fig. 5. Pentalversuch V.



Versuch V (Fig. 5).	Blutdruck in mm Hg	Pulsfrequenz in 1 Min.	Effect der Vagusreizung Druck	Effect der Vagusreizung Pulsfrequenz	
Vor der Narkose	112	270	—	—	Kaninchen 1,5 kg
Vagusreizung 120 mm 3,5″	—	—	116/38	288/38	
Pentalnarkose schwach	90	300	—	—	
Vagusreizung 120 mm 3″	—	—	92/39	300/78	
Pentalnarkose stärker	68	336	—	—	
Vagusreizung 120 mm 30″					
a) nach 5″	—	—	68/67	336/246	
b) nach 30″	—	—	68/73	336/264	
Pentalnarkose fortgesetzt	79	324	—	—	
Vagusreizung 120 mm 30″					
a) nach 5″	—	—	79/72	324/222	
b) nach 30″	—	—	79/60	324/222	
Pentalnarkose tief	62	336	—	—	Kein Cornealreflex mehr.
Vagusreizung 100 mm 20″					
a) nach 5″	—	—	62/50	336/250	
b) nach 20″	—	—	62/49	336/264	
Aus der Narkose erwacht[1]	94	306	—	—	
Vagusreizung 100 mm 5″	—	—	94/31	306/20	

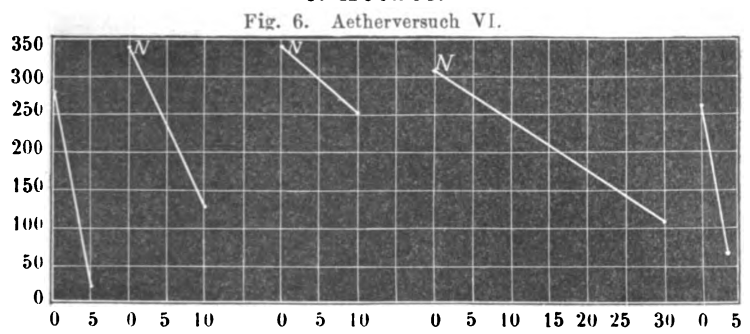
1) Von hier an nicht mehr in die graphische Darstellung (Fig. 5) aufgenommen.

Fig. 5 zeigt zunächst die Abnahme des Effectes der Vagusreizung bei zunehmender Pentalnarkose. Auf der Höhe der Pentalnarkose hat aber Verlängerung der Reizdauer nicht wie in der Pentannarkose eine Zunahme der Reizwirkung zur Folge. Letztere bleibt vielmehr entweder annähernd constant oder nimmt schon während der Reizung etwas ab.



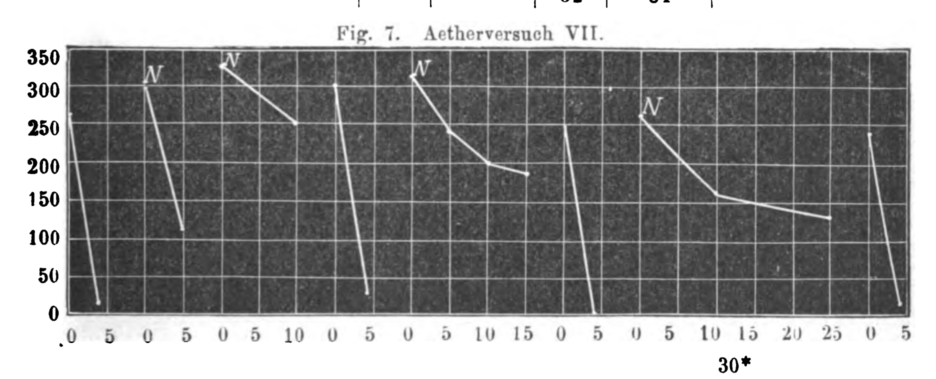
3. Aether.

Fig. 6. Aetherversuch VI.



Versuch VI (Fig. 6).	Blutdruck in mm Hg	Pulsfrequenz in 1 Min.	Effect der Vagusreizung Druck	Effect der Vagusreizung Pulsfrequenz	
Vor der Narkose	83	280	—	—	Kaninchen 1,8 kg
Vagusreizung 120 mm 5″	—	—	83/18	280/30	
Aethernarkose schwach	71	346	—	—	
Vagusreizung 110 mm 10″	—	—	71/44	346/132	
Aethernarkose tief	71	346	—	—	
Vagusreizung 120 mm 10″	—	—	71/64	346/252	
Aethernarkose tief	54	312	—	—	
Vagusreizung 100 mm 30″	—	—	43/17	312/108	
Aus der Narkose erwacht	60	264	—	—	
Vagusreizung 100 mm 4″	—	—	60/32	264/84	

Fig. 7. Aetherversuch VII.



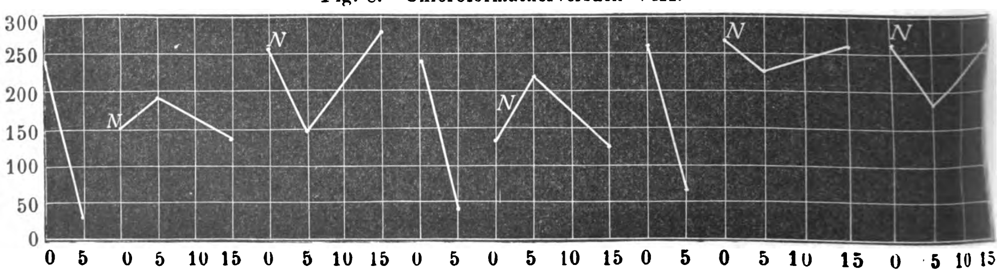
Versuch VII (Fig. 7).	Blut-druck in mm Hg	Puls-frequenz in 1 Min.	Effect der Vagusreizung Druck	Effect der Vagusreizung Puls-frequenz	
Vor der Narkose	86	255	—	—	Kaninchen 1,3 kg
Vagusreizung 120 mm 4″	—	—	86/22	255/20	
Aethernarkose schwach	65	306	—	—	
Vagusreizung 120 mm 5″	—	—	66/33	306/120	
Aethernarkose tief	64	335	—	—	
Vagusreizung 120 mm 10″	—	—	64/50	335/252	
Aus der Narkose erwacht	70	300	—	—	
Vagusreizung 100 mm 4″	—	—	70/10	300/30	
II. Aethernarkose	78	318	—	—	
Vagusreizung 100 mm 15″	—	—	78/62	318/186	
Aus der Narkose erwacht	80	252	—	—	
Vagusreizung 100 mm 4″	—	—	80/19	252/17	
III. Aethernarkose	72	288	—	—	
Vagusreizung 80 mm 25″	—	—	72/44	264/132	
Aus der Narkose erwacht	74	240	—	—	
Vagusreizung 100 mm 4″	—	—	74/20	240/20	

Fig. 6 und 7 geben die Resultate von Versuchen wieder, welche ich über das Verhalten der Vaguserregbarkeit während der Aethernarkose angestellt habe. Auch hier zeigt sich wiederum die stetige Abnahme des Reizeffectes bei anwachsender Narkose, sowie namentlich in Fig. 7 die prompte Rückkehr der normalen Erregbarkeit nach dem jedesmaligen Erwachen aus der Narkose.

In beiden Aetherversuchen hatte ausserdem die Verlängerung der Reizdauer wie bei der Pentannarkose eine stetige Zunahme des Reizeffectes zur Folge.

4. Chloroformäther.

Fig. 8. Chloroformätherversuch VIII.



Versuch VIII (Fig. 8).	Blutdruck in mm Hg	Pulsfrequenz in 1 Min.	Effect der Vagusreizung		
			Druck	Pulsfrequenz	
Vor der Narkose	102	264			Kaninchen 1,7 kg
Vagusreizung 120 mm 5″	—	—	108/38	240/33	
Chloroformäthernarkose	63	150	—	—	
Vagusreizung 120 mm 15″					
a) nach 5″	—	—	63/70	150/187	
b) nach 15″	—	—	63/60	150/144	
Narkose andauernd	88	258	—	—	
Vagusreizung 120 mm 15″					
a) nach 5″	—	—	88/68	258/150	
b) nach 15″	—	—	88/80	258/280	
Aus der Narkose erwacht	91	270	—	—	
Vagusreizung 120 mm 5″	—	—	92/32	246/48	
II. Narkose	68	134	—	—	
Vagusreizung 120 mm 15″					
a) nach 5″	—	—	73/80	138/228	
b) nach 15″	—	—	73/70	138/132	
Narkose andauernd	88	272	—	—	
Aus der Narkose erwacht	88	268	—	—	
Vagusreizung 120 mm 5″	—	—	88/36	268/72	
III. Narkose	81	270	—	—	
Vagusreizung 120 mm 15″					
a) nach 5″	—	—	81/77	270/230	
b) nach 15″	—	—	81/78	270/264	
Vagusreizung 80 mm 15″					
a) nach 5″	—	—	67/56	264/178	
b) nach 15″	—	—	67/58	264/258	

In Fig. 8 (Chloroformäthernarkose) sehen wir bei der ersten innerhalb der Narkose ausgeführten Vagusreizung während der ersten 5 Secunden der Reizung einen paradoxen Effect, nämlich eine erhebliche Pulsbeschleunigung eintreten, die bei fortdauernder Reizung allmählich wieder verschwindet. Bei der nach einiger Zeit während andauernder Narkose wiederholten Reizung trat umgekehrt zunächst während der ersten 5 Secunden der Reizung eine schwache

normale Vaguswirkung auf, die aber bei Fortdauer der Reizung wieder vollständig rückgängig gemacht wurde. Dieses Verhalten wiederholte sich in zwei aufeinanderfolgenden Narkosen. In der zwischen denselben gelegenen kurzen wachen Periode reagirte der Vagus wieder vollständig normal wie zu Anfang des Versuches vor Beginn der Narkose.

Während einer dritten Narkose hatten zwei Vagusreizungen übereinstimmend erst eine schwache normale Wirkung, die sich bei längerer Reizung wieder ausglich. In der Chloroformäthernarkose bewirkte also die Verlängerung der Reizdauer wie bei Pental niemals eine Zunahme des Reizeffectes.

Die paradoxen Wirkungen im Anfange der beiden ersten Narkosen hängen vielleicht damit zusammen, dass beide Male das Chloroformäthergemisch anfangs eine beträchtliche Verlangsamung der Pulsfrequenz verursacht hatte, die im weiteren Verlauf der Narkose allmählich wieder verschwand.

Es ist unverkennbar, dass im Anfange der Chloroformäthernarkose die Vaguserregbarkeit am stärksten verändert wird.

Notizen über das Verhalten der Vasomotoren und des N. depressor während der Narkose.

Die Herabsetzung des Blutdruckes, welche sämmtliche von mir untersuchten Stoffe in mehr oder weniger hohem Grade hervorriefen, ist wohl kaum anders als durch eine Verminderung des Gefässtonus höchst wahrscheinlich von den vasomotorischen Centren aus zu erklären. Um die Erregbarkeit dieser Centra während der Narkose zu prüfen, habe ich vor, während und nach der Narkose mit Pental, welches den Blutdruck verhältnissmässig tief herabsetzt, den Einfluss der elektrischen Reizung des centralen Endes des durchschnittenen Nervus ischiadicus auf den Blutdruck untersucht. Es ergab sich, dass auch in tiefer Narkose die blutdrucksteigernde Wirkung der Ischiadicusreizung erhalten bleibt, wenn auch die Reizeffecte erheblich geringere sind als vor und nach der Narkose. Ich lasse ein hierauf bezügliches Versuchsprotokoll folgen.

Kaninchen von 2,19 kg.

	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulsfrequenz in 1 Min.
Vor der Narkose	9 h. 38′	76	240
Inhalation von Pental	9 h. 43′	42	—
	9 h. 47′	60	252
Ischiadicusreizung 120 mm 5″		96	—

	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulsfrequenz in 1 Min.
	9 h. 50′	60	—
Ischiadicusreizung 120 mm 5″		**66**	—
	9 h. 53′	51	252
Ischiadicusreizung 120 mm 5″		**78**	—
Narkose unterbrochen			
	9 h. 58′	79	216
	10 h. 3′	70	230
Ischiadicusreizung 120 mm 5″		**104**	—
II. Pentalnarkose.			
	10 h. 10′	45	230
Ischiadicusreizung 120 mm 5″		**68**	—
	10 h. 15′	40	230
Ischiadicusreizung 120 mm 5″		**72**	—
Narkose unterbrocchen	10 h. 42′	74	234
Ischiadicusreizung 120 mm 5″		**110**	—
III. Pentalnarkose	11 h. 25′	46	240
Depressorreizung 120 mm 5″		**29**	230
	11 h. 27′	45	230

Ein eigenthümliches Phänomen, welches ich am Blutdrucke bei allen Narkosen mit den verschiedenen Stoffen constant beobachten konnte und als Kneifreflex bezeichnen möchte, ist folgendes.

Wenn man die Haut eines Körpertheiles, z. B. des Kniegelenkes oder des Schenkels des Kaninchens zwischen den Fingern kurze Zeit kneift oder drückt, so sinkt besonders bei beginnender oder abnehmender Narkose der Blutdruck sogleich um 10—36 mm, um sich gleich darauf wieder auf das vorherige Niveau zu erheben. Auch auf der Höhe der Narkose fehlt die Wirkung nicht ganz, ist aber hier erheblich geringer. Die Erscheinung erinnert einigermaassen an die bei curarinisirten Kaninchen durch stärkeres Anblasen des Körpers hervorzurufende mächtige Blutdrucksteigerung, insofern als es sich auch in diesem Falle um die Wirkung einer geringfügigen Reizung der sensiblen Hautnerven handelt. Anblasen ist auf den Blutdruck narkotischer Kaninchen ohne jede Wirkung. Es lag nahe, den Kneifreflex mit einer Wirkung des Nervus depressor in Zusammenhang zu bringen. Der Versuch ergab aber, dass er von diesem Nerven unabhängig ist. Zunächst war leicht festzustellen, dass die Depressorreizung auch in tiefer Narkose von normaler Wirkung ist. Der Blutdruck wird sofort wie bei nicht narkotisirten Thieren herabgesetzt (vgl. obiges Versuchsprotokoll). Der Kneifreflex konnte aber prompt auch in solchen Versuchen hervorgerufen werden, bei welchen vorher beide Nn. vagi, depressores und sympathici am Halse durschschnitten worden waren.

XXVI.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.
II. Reihe. Nr. 10.

Hämatoporphyrin und Sulfonalvergiftung.

Von

Dr. Otto Neubauer,
Assistenten des Instituts.

Unter allen Blutgiften nehmen die Stoffe der Sulfonalgruppe in zweifacher Hinsicht eine besondere Stellung ein; zunächst durch die besondere Art der von ihnen beim Menschen hervorgerufenen Blutalteration, welche ihren Ausdruck in der Ausscheidung von Hämatoporphyrin durch den Harn findet; ferner dadurch, dass es bisher nicht mit Sicherheit gelungen ist, diese Blutveränderung bei Thieren experimentell herbeizuführen. Zwar hat Stokvis[1]) behauptet, man könne durch Sulfonaldarreichung bei Kaninchen, in geringerem Maasse bei Hunden, Hämatoporphyrinurie hervorrufen und hat diese Erscheinung mit dem Auftreten von Blutungen in die Magen- und Darmschleimhaut in Zusammenhang bringen wollen. Hier sollte der Blutfarbstoff durch die Einwirkung von Sulfonal und Magensaft in Hämatoporphyrin umgewandelt werden. Diese Annahme suchte er durch den Nachweis des Farbstoffes in den Schleimhautblutungen, sowie durch eine Reihe von Experimenten zu stützen, welche die Umwandlung des Hämoglobins in Hämatoporphyrin durch Sulfonal und künstlichen Magensaft beweisen sollten.

Diesen Angaben wurde jedoch von Kast und Weiss[2]) in energischer Weise widersprochen. Es gelang ihnen in einer grossen Anzahl von Versuchen an Hunden und Kaninchen niemals, durch Sulfonaldarreichung Hämatoporphyrinurie zu erzeugen, dagegen konnten sie in einzelnen Fällen aus dem Harne von Sulfonal-Kanin-

1) Stokvis, Vortrag auf dem XI. internat. med. Congress in Rom. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. XXVIII. S. 1. 1895.

2) Kast und Weiss, Berl. klin. Wochenschr. Bd. XXXIII. S. 621. 1896.

chen neben Urobilin einen rothen Farbstoff isoliren, der sich aber in seinen spectroskopischen Eigenschaften von Hämatoporphyrin unterschied. Auch die anderen Versuche Stokvis' wurden von den genannten Autoren theils mit negativem Erfolg wiederholt, theils in ihren theoretischen Grundlagen angegriffen. Garrod und Hopkins hatten schon früher die Richtigkeit der Angaben von Stokvis in Zweifel gezogen.

Stokvis[1]) nahm nun seine Untersuchungen wieder auf und gelangte zur Erkenntniss, dass diese Zweifel vollkommen berechtigte seien; er gab zu, dass die Hämatoporphyrinurie sich nicht in so einfacher Weise auf die Anwesenheit von Blut im Intestinaltract zurückführen lasse; er fand ferner, dass Hämatoporphyrin, wenn auch nur in kleiner Menge, ein normaler Bestandtheil des Kaninchenharns ist.

Damit galt die Sache allgemein als erledigt; es schien festzustehen, dass eine experimentelle Sulfonalhämatoporphyrinurie bei Thieren nicht existirt. Alle Autoren, die sich seither über diesen Gegenstand geäussert haben, nehmen dies als Thatsache hin.

I.

Um zu einem Verständniss der Symptome der chronischen Sulfonalvergiftung zu gelangen, erschien es zunächst nothwendig, über das Schicksal des Hämatoporphyrins im normalen thierischen Organismus Klarheit zu gewinnen. Nencki und Sieber[2]) haben in ihrer grundlegenden Arbeit über dieses Zersetzungsproduct des Blutfarbstoffes von einigen wenigen diesbezüglichen Versuchen berichtet; kleine Mengen des Na-Salzes (0,7 g bei einem 13 kg schweren Hund per os, 0,1 g bei einem Kaninchen subcutan gegeben) gingen nicht in den Harn über; erst nach Einverleibung grösserer Dosen (0,4 g, resp. 1,5 g bei einem Kaninchen subcutan injicirt) wurde die Substanz zum kleinen Theile unverändert durch den Harn ausgeschieden. Daraus schlossen die beiden Autoren, dass das Hämatoporphyrin zum grössten Theile im Organismus zurückgehalten und vielleicht zur Hämoglobinbildung verwendet wird. Sie sagen weiter: „Allem Anschein nach werden im Organismus und speciell in den Leberzellen gleichzeitig Hämatoporphyrin und Bilirubin gebildet. Aber nur das leicht veränderliche Hämatoporphyrin ist zum Aufbau des Hämoglobinmolecüls geeignet, das nicht verwerthbare Bilirubin wird

1) Stokvis, Centralbl. f. die med. Wissensch. Bd. XXXIV. S. 177. 1896.

2) Nencki und Sieber, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXIV. S. 430. 1888.



mit dem Darminhalt entleert." Nach diesen Ausführungen wäre also das Hämatoporphyrin als normales intermediäres Stoffwechselproduct anzusehen.

Es schien nun von Interesse, die Versuche von Nencki und Sieber in grösserem Maassstabe wieder aufzunehmen und auf mit Sulfonal vergiftete Thiere auszudehnen, denn man konnte hoffen, auf diesem Wege einerseits einen Einblick in das noch so dunkle Gebiet des Stoffwechsels des Hämoglobins zu gewinnen, anderseits Aufschlüsse über die Beziehungen zwischen Sulfonalvergiftung und Hämatoporphyrinurie zu erhalten; es war von vornherein nicht unwahrscheinlich, dass eine Hämatoporphyrindosis, die vom normalen Organismus im Sinne von Nencki und Sieber noch vollständig verarbeitet wird, durch den Körper des mit Sulfonal vergifteten Thieres unverändert hindurchgeht. Ein solches Verhalten hätte eine Analogie geboten zu der Hämatoporphyrinurie bei der chronischen Sulfonalvergiftung des Menschen.

Zunächst wurde eine grössere Menge des Farbstoffes nach der Methode von Nencki und Sieber aus Pferdeblut dargestellt. Ein Theil der so gewonnenen Substanz wurde zur Bestimmung des Absorptionsverhältnisses im Bereiche des Streifens γ des sauren Hämatoporphyrinspectrums verwendet, da die Spectrophotometrie den einfachsten und sichersten Weg zu bieten schien, um zu einer Methode der quantitativen Bestimmung des Farbstoffes zu gelangen.[1]) Zur Ermittelung der Absorptionsconstante diente ein Vierordt'scher Apparat; es ergab sich das Absorptionsverhältniss für die dunkelste Stelle γ des sauren Spectrums (λ 556—λ 544)

$$A = 0{,}000065.$$

Sodann sollte jene Hämatoporphyrinmenge festgestellt werden, die vom Körper eben noch vollständig verarbeitet wird, nach deren

---

1) Saillet bestimmt den Hämatoporphyringehalt einer salzsauren Lösung, indem er dieselbe so lange mit Wasser verdünnt, bis der Streifen γ in 15 mm dicker Schicht eben noch sichtbar ist; eine solche Lösung soll dann in 22 ccm 1 mg Hämatoporphyrin enthalten; aus der Grösse der Verdünnung berechnet er den Farbstoffgehalt (citirt nach Neubauer und Vogel, Analyse des Harns, 10. Auflage, bearbeitet von Huppert, S. 866). Das geschilderte Verfahren erwies sich mir nicht als brauchbar, da die erhaltenen Werthe zu sehr von der Güte des Spectroskops, der Lichtempfindlichkeit des Auges des Beobachters und anderen Umständen abhängen. Eine Hämatoporphyrinlösung von der angegebenen Concentration zeigte, in 15 mm dicker Schicht mit dem von mir benutzten Spectroskop untersucht, noch ein sehr deutliches Spectrum; bei einem Gehalt von 1 mg Farbstoff in 220 ccm, also in einer zehnfach verdünnten Lösung, war der Streifen für ein geübtes Auge noch immer wahrnehmbar.



Darreichung also kein unverändertes Hämatoporphyrin zur Ausscheidung gelangt.

Versuch I. Ein Hund von 5,34 kg Körpergewicht erhielt 0,14 g Hämatoporphyrin (= 0,026 g pro Kilogramm) in schwach alkalischer Lösung subcutan. Im Harne des Thieres, das sonst keinerlei abnorme Erscheinungen zeigte, liess sich mittels der Garrod'schen Methode[1]) nur eine geringe Menge des Farbstoffes nachweisen. Da auch an die Möglichkeit gedacht werden musste, dass das Hämatoporphyrin den Körper auf einem anderen Wege als durch die Nieren verlässt, so wurde das Thier nach 8 Stunden getödtet und die Galle untersucht. Dabei ergab sich die überraschende Thatsache, dass die Galle bedeutende Mengen von Hämatoporphyrin enthielt; noch bei sehr beträchtlicher Verdünnung zeigte sie deutlich das vierbandige alkalische Spectrum, durch Ansäuern und nachheriges Filtriren konnte auch das saure Spectrum zur Erscheinung gebracht werden.

Versuch II. Bei einem Hunde von 3 kg Gewicht wurde die Bauchhöhle eröffnet, durch Druck auf die Gallenblase die in derselben enthaltene Galle in den Darm entleert, sodann der Ductus choledochus abgebunden und die Bauchhöhle wieder geschlossen. Dann wurden 0,009 g Hämatoporphyrin (= 0,003 g pro Kilogramm) subcutan injicirt. Der Harn des Thieres, das nach 24 Stunden getödtet wurde, erwies sich als frei von Hämatoporphyrin, während die Galle wiederum beträchtliche Mengen der Substanz enthielt; sie zeigte das fünfbandige alkalische Spectrum.

Versuch III. Bei einem 4,65 kg schweren Hunde wurde wie im vorigen Versuche die Gallenblase entleert, und der Ductus choledochus unterbunden. Hierauf wurde eine etwa 30 cm lange Schlinge des oberen Jejunum durch Streichen von aussen entleert und auf beiden Seiten abgebunden; in das so isolirte Darmstück wurden 0,02 g Hämatoporphyrin in schwach alkalischer Lösung injicirt und dann die Bauchhöhle geschlossen. Nach 12 Stunden wurden im Lumen der Darmschlinge 0,0125 g der injicirten Substanz wiedergefunden; es waren also nur 0,0075 g (= 0,0016 g pro Kilogramm) resorbirt worden; trotzdem konnte auch in diesem Falle der Farbstoff in der Galle mit Leichtigkeit nachgewiesen werden; im Harn war er nicht auffindbar.

Diese Versuche ergeben also die Bestätigung der Angabe von Nencki und Sieber, dass das Hämatoporphyrin erst nach Darreichung grösserer Dosen, und auch da nur zum kleinen Theile in den Harn übergeht. Die Schlüsse dagegen, welche die beiden Autoren aus dieser Thatsache zogen, erweisen sich als ungerechtfertigt, da das Pigment auf einem anderen Weg, durch die Galle, den Körper verlässt. Ob die gesammte zur Resorption gelangte Hämatoporphyrinmenge auf diese Weise wieder ausgeschieden wird, liess sich nicht

1) Siehe Neubauer und Vogel, Analyse des Harns. 10. Auflage. Bearbeitet von Huppert. S. 572.



mit aller Bestimmtheit ermitteln, da einerseits ein grosser Theil des Farbstoffes an den Applicationsstellen unresorbirt zurückbleibt, anderseits einer quantitativen Trennung von den Gallenfarbstoffen sich bedeutende Schwierigkeiten in den Weg stellen. Berücksichtigt man aber, dass der Farbstoff schon nach Einverleibung so geringer Mengen wie der in Versuch II und III verwendeten unverändert in der Galle wieder erscheint, so ist man wohl zu dem Schlusse berechtigt, dass diese Ausscheidung auch quantitativ erfolgt. Da nun in der normalen Galle kein Hämatoporphyrin nachweisbar ist, so ergiebt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit die weitere Folgerung, dass dasselbe im normalen Organismus überhaupt keine irgendwie erhebliche Rolle spielt und weder als Zwischenproduct beim Aufbau, noch als wesentliches Zerfallsproduct beim physiologischen Abbau des Blutfarbstoffes anzusehen ist. Für die Lehre von der Sulfonalhämatoporphyrinurie würde — gleiches Verhalten des menschlichen Organismus vorausgesetzt — daraus folgen, dass es sich bei ihr nicht um eine Unterbrechung des normalen Stoffwechsels an einem bestimmten Punkte handelt, welche zum Auftreten eines intermediären Stoffwechselproductes in den Excreten führt, sondern um einen qualitativ vollständig abnormen Ablauf des Hämoglobinstoffwechsels.

II.

Die Erkenntniss von dem leichten Uebergang des dem Organismus einverleibten Hämatoporphyrins in die Galle machte es wahrscheinlich, dass auch im Körper entstehendes Hämatoporphyrin in erster Linie durch die Galle ausgeschieden würde. Wir hielten es daher für nothwendig, die Versuche, durch Sulfonalfütterung experimentelle Hämatoporphyrinausscheidung zu erzielen, wiederum aufzunehmen und speciell auch die Galle zu untersuchen.

Bei Hunden gelang es auch nach wochenlanger Sulfonalfütterung (0,2 g pro Kilogramm und pro die) nicht, Hämatoporphyrin in Harn oder Galle nachzuweisen. Da man daran denken konnte, die für die chronische Sulfonalvergiftung supponirten abnormen Schicksale des Hämoglobins durch Zufuhr von gelöstem Blutfarbstoff deutlicher in Erscheinung treten zu lassen, erhielt eines der Thiere nach mehrtägiger Verabreichung von Sulfonal 1,4 g Hämoglobin subcutan — ohne Erfolg.

Auch Versuche bei einer Katze hatten ein negatives Resultat; die auftretenden schweren nervösen Störungen erlaubten es nicht, die Darreichung grösserer Mengen von Sulfonal lange genug fortzusetzen.

Versuche an Kaninchen hatten von vornherein mehr Aussicht auf Gelingen, da diese Thiere auf hohe Sulfonaldosen nicht mit so schweren nervösen Erscheinungen reagiren wie die Fleischfresser, weshalb es möglich ist, grössere Mengen durch längere Zeit zu verabreichen. Das Sulfonal wurde den Thieren in täglichen Gaben von 0,25—1,0 g, in Wasser aufgeschwemmt, mittels der Schlundsonde beigebracht. Der Harn, regelmässig durch Auspressen der Blase entleert, wurde nach der Garrod'schen Methode auf Hämatoporphyrin untersucht. Die durch Fällung des Harns mit Natronlauge, Lösung des gewaschenen Niederschlages in salzsäurehaltigem Alkohol erhaltene Flüssigkeit soll im folgenden als Lösung A bezeichnet werden. Sie wurde in eine essigsaure Lösung verwandelt und dann mit Chloroform ausgeschüttelt (Lösung B); der nach dem Abdunsten des Chloroforms zurückbleibende Rückstand wurde in verdünnter Salzsäure gelöst (Lösung C). Im normalen, filtrirten 48stündigen Kaninchenharn konnte ich auf diese Weise nie Hämatoporphyrin nachweisen, wohl aber gelang dies sehr häufig, wenn nicht filtrirter Kaninchenharn verwendet wurde. Offenbar fällt die im normalen Kaninchenharn enthaltene geringe Menge des Farbstoffes mit dem Phosphatniederschlage aus, der sich, wie es scheint, schon innerhalb der Blase bildet. Die Menge Hämatoporphyrin, die man so aus dem 48stündigen Kaninchenharn erhält, ist aber eine ausserordentlich geringe, sie genügt nicht, um eine spectrophotometrische Bestimmung in 1 cm dicker Schicht vornehmen zu können. Die Harne der mit Sulfonal gefütterten Kaninchen, nach der Garrod'schen Methode verarbeitet, zeigten dagegen starke Absorptionsstreifen; die Lage derselben ist in den folgenden Tabellen in Wellenlängen angegeben.

Versuch IV. Kaninchen 1980 g. Der Harn wurde filtrirt.

	Sulfonal in g	Nativer Harn	Harn + HCl	Lösung A	Lösung B	Hämatoporphyrin in mg
2 Normaltage	—	—	—	—	—	
1. Tag	0,5	—	—	schwaches Hp[1]-Spectrum	—	
2. „	0,5					
3. „	1,0	—	—	—	—	
4. „	—	—	—	594 562—545	623 575—557 544—524 511—490	0,19
5. „	0,5					

1) Hp = Hämatoporphyrin.

	Sulfonal in g	Nativer Harn	Harn + HCl	Lösung A	Lösung B	Hämatoporphyrin in mg
6. Tag	0,5	588—569 550—526	599—590 561—542	601—590 561—544 stark	623 575—557 544—524 511—490	0,67
7. „	—					
8. „	0,5	„	„	„	„	
9. „	0,5					
10. „	getödtet					

Galle 2,8 cm. Die verdünnte Galle zeigt folgendes Spectrum:
635 (schwach)
587—569
549—531
516—?[1])

Durch Ansäuern mit Salzsäure und Filtriren erhält man eine Lösung, welche das saure Hämatoporphyrinspectrum aufweist.

Versuch V. Kaninchen 1040 g. Der Harn wurde nicht filtrirt.

	Sulfonal in g	Nativer Harn	Harn + HCl	Harn + HCl + NaOH	Lösung A	Lösung B	Lösung C	Hämatoporphyrin in mg
2 Normaltage		—	—	—	—	—	—	
1. Tag	0,5	—	—	—	561—541 ganz schwach	—	—	
2. „	0,25							
3. „	0,25	—	—	—	603—590 562—543 schwach	—	—	0,27
4. „	0,25							
5. „	0,25	589—?	603—590 562—543	624—606 585—556 548—?	600—588 577—? 560—543 stark	—	602—592 582—? 564—544	1,1
6. „	0,25							
7. „	0,25	589—567 553—528	605—592 585—? 562—544		601—588 579—? 561—544	629—616 584—573—559 544—526 512—491	600—588 578—? 560—544	3,4
8. „	—							
9. „	todt gefunden. Gewicht 750 g.							

Galle etwa 0,5 ccm, trübe; verdünnt: 589—569
556—?

nach dem Ansäuern mit HCl und Filtriren: 606—593
566—546.

1) In den Tabellen bedeutet das Zeichen ? die Unmöglichkeit der genauen Grenzbestimmung des betreffenden Streifens.

Versuch VI. Kaninchen 2180 g. Der Harn wurde nicht filtrirt.

	Sulfonal in g	Nativer Harn	Harn + HCl	Harn + HCl + NaOH	Lösung A	Lösung B	Lösung C	Hämato-porphyrin in mg
Vorltage	—	—	—	—	601—587 560—542 schwach	—	—	0,20(?)
Tag	0,5	—	—	—	604—588 561—542 schwach	—	—	0,44
„	0,5							
„	0,5	589—?	609—594 567—550(?) schwach	588—?	601—588 561—542	—	—	
„	0,5	roth 649—633 (sehr schwach) 622—606 (schwach) 576—557 547—534 515—496(?)	599—585 582—? 559—538(?)	620 578—562 550—?	601—588 578—? 560—543	636—615 593—586—570 548—529 518—488	600—590 580—571 562—542	3,13
„	0,5	dunkelroth 630—614 (schwach) 586—569 549—530(?) 519—483	600—588 561—544 sehr stark	624—604 574—558 547—533 516(?)—493	601—588 579—572 562—541 sehr stark	628—619 585—573—564 547—525 514—490	602—590 581—573(?) 564—541	9,57
„	0,5							
„	—	roth 623 (sehr schwach) 587—568 551—?	601—588 578—? 562—544	623—610 578—564 551—?	601—588 579—? 561—544	632—619 584—573—562 546—529 515—490	601—589 561—544	
	getödtet. Gewicht 1620 g							

Galle 1,4 ccm, klar. Spectrum 625—608
584—560
548—536
526—?

Die Galle wurde mit Barytmischung gefällt, der Niederschlag mit verdünnter Salzsäure behandelt. Die Lösung zeigte zwei Absorptionsbänder, entsprechend den beiden Streifen des sauren Hämatoporphyrin-Spectrums.

Versuch VII. Kaninchen 2100 g. Der Harn wurde nicht filtrirt.

	Sulfonal in g	Nativer Harn	Harn + HCl	Harn + HCl + NaOH	Lösung A	Lösung B	Lösung C	Hämato-porphyrin in mg
Tag	0,5	—	—	—	602—590 561—545 schwach	—	—	0,22
„	0,5							

	Sulfonal in g	Nativer Harn	Harn + HCl	Harn + HCl + NaOH	Lösung A	Lösung B	Lösung C	Hämatoporphyrin in mg
3. Tag	0,5	—	595 (sehr schwach) 566—543	—	595 563—545	—	—	0,15
4. "	0,5	deutlich roth 635—618 (ganz schwach) 586—564 550—528 514—481(?)	600—588 577—? 561—544	623—608 575—557 547—534 514—486	601—588 581—572 561—544 sehr stark	629—619 586—575—568 545—527 513—490	601—589 581—? 562—540	3,00
5. "	—	stark roth 632—617 587—566 555—533 517—487(?)	602—588 581—? 562—544	626—612 585-576—561 548—534 520—594	602—588 581—572 562—543	632—621 586—575—564 543—528 518—495	601—589 581—? 562—548	11,34
	getödtet.							

Galle 1 ccm, klar: 627(?)—610
587—569
552—534
520—?

Aus den vorstehend angeführten und einer Reihe weiterer mit ihnen übereinstimmender Versuche ergiebt sich, dass einige Tage nach Beginn der Sulfonalfütterung aus dem Harne der Kaninchen ein rother Farbstoff isolirt werden kann, der in seinen spectroskopischen Eigenschaften mit dem aus Blut dargestellten Hämatoporphyrin übereinstimmt.[1] Vor allem ist es das Spectrum des Farbstoffes in salzsaurer Lösung (Harn + HCl, Lösung A und Lösung C), welches auf den ersten Blick das unverkennbar Charakteristische des saueren Hämatoporphyrinspectrums an sich trägt; die Lage der Bänder entspricht vollkommen der Lage der Streifen α und γ, in vielen Fällen ist auch der als Band β bezeichnete Schatten zwischen α und γ aufs deutlichste zu sehen.

1) Das von mir aus Hämoglobin nach der Nencki'schen Methode dargestellte Hämatoporphyrin zeigte, übereinstimmend mit den Angaben anderer Autoren, folgende Lage der Absorptionsbänder:

Saures Spectrum: $\alpha = \lambda\,599 - \lambda\,587$ $\beta = \lambda\,578-$ $\gamma = \lambda\,564 - \lambda\,542$

Vierbandiges alkalisches Spectrum: $\alpha = \lambda\,626 - \lambda\,616$ $\beta = \lambda\,583 - \lambda\,577 - \lambda\,561$ $\gamma = \lambda\,546 - \lambda\,530$ $\delta = \lambda\,518 - \lambda\,494$

Fünfbandiges alkalisches Spectrum: $\varepsilon = \lambda\,650 - \lambda\,639$ und die 4 Bänder des vierbandigen alkalischen Spectrums

Neutrales Spectrum: $\alpha = \lambda\,626 - \lambda\,615$ $\beta = \lambda\,606 - \lambda\,595$ $\gamma = \lambda\,572 - \lambda\,553$ $\delta = \lambda\,538 - \lambda\,521$ $\varepsilon = \lambda\,510 - \lambda\,489$

Metallisches Spectrum: $\alpha = \lambda\,586 - \lambda\,570$ $\beta = \lambda\,558 - \lambda\,534$.

Der Chloroformextract (Lösung B) zeigt, in manchen Fällen in ausgezeichnet schöner Weise, 4 Streifen, deren Lage mit der der Bänder des alkalischen Hämatoporphyrinspectrums übereinstimmt. Geringe Abweichungen erklären sich vollständig daraus, dass eine genaue Lagebestimmung dieser Streifen wegen ihrer verwaschenen Grenzen nicht möglich ist, sowie aus dem Umstande, dass die Lage der Bänder je nach der Concentration, der Art des Lösungsmittels und dem Grade der Alkalescenz eine verschiedene ist (Garrod).

Meist war es möglich, schon bei der directen Untersuchung des Harnes zwei Absorptionsstreifen im Grün nachzuweisen; es war nun zu entscheiden, ob es sich hier um das metallische Spectrum des Hämatoporphyrins handelte oder um das vierbandige alkalische Spectrum, dessen erster Streifen wegen zu geringer Concentration der Farbstofflösung nicht sichtbar war, während der vierte Streifen wegen der durch andere Harnfarbstoffe im kurzwelligen Theil des Spectrums verursachten Absorption nicht beobachtet werden konnte. Eine nähere Untersuchung ergab, dass in den meisten Fällen wahrscheinlich eine Mischung dieser beiden Spectren vorhanden war. Dafür spricht folgendes Verhalten: In manchen Fällen ist neben den beiden deutlichen Bändern im Grünen auch ein schwaches, schmales Band im Rothen zu beobachten, dieses entspricht offenbar dem Streifen α des vierbandigen alkalischen Spectrums [1]), seine geringe Intensität steht aber nicht im richtigen Verhältniss zu der Stärke der beiden folgenden Bänder. Säuert man nun mit Salzsäure an und macht darauf mit Natronlauge alkalisch (ein Verfahren, durch welches man das metallische Spectrum des Hämatoporphyrin in das alkalische verwandelt), so tritt dieser Streifen im Roth viel deutlicher hervor, und die beiden Streifen im Grün nehmen nun die typische Lage und Form der Bänder des alkalischen Spectrums an. Uebrigens wurde das metallische Spectrum auch schon im menschlichen Sulfonalharne beobachtet, so von Hammarsten [2]) und Garrod [3]).

Auch Kast und Weiss [4]) haben im Harne einzelner Sulfonalthiere neben Urobilin einen rothen Farbstoff beobachtet, stellen aber die Identität desselben mit Hämatoporphyrin entschieden in Abrede: „Wurden diese Harne nach der Methode von Salkowski auf

1) Manchmal sieht man sogar zwei schwache Streifen im Roth (fünfbandiges alkalisches Spectrum) s. Versuch VI, 4. Tag.

2) Hammarsten, Skandin. Archiv Bd. III. S. 336.

3) Garrod, Journal of Physiol. Vol. XV. 1894. p. 117 und Edinburgh med. Journ. August 1897. S. 112.

4) Kast und Weiss, a. a. O.

Hämatoporphyrin verarbeitet oder mit Natronlauge gekocht, so gelang es einen Farbstoff zu gewinnen, der sich in salzsäurehaltigem Alkohol mit rother Farbe löste. Diese Lösung zeigte zwei Absorptionsstreifen, welche jedoch mit denen des salzsauren Hämatoporphyrins nicht zusammenfallen und in alkalischer Lösung verschwinden. Da es zu den charakteristischen Eigenschaften des Hämatoporphyrins gehört, in alkalischer Lösung vier typische Absorptionsstreifen auch bei starker Verdünnung und zwar in so ausgesprochener Weise als in saurer Lösung erkennen zu lassen, so muss auf diesen Differenzpunkt grosser Werth gelegt werden." Leider gaben die beiden Autoren nicht genauer an, worin die Unterschiede des sauren Spectrums ihres Farbstoffes von dem des Hämatoporphyrins bestehen. Der Farbstoff, den ich aus den Sulfonalharnen darstellte, zeigte, wie erwähnt, keine solchen Unterschiede; er liess ferner, in Chloroform oder in Alkali gelöst, ein deutliches vierbandiges Spectrum erkennen. Dazu kommt, dass auch die Löslichkeitsverhältnisse mit denen des Hämatoporphyrins übereinstimmen. Der Farbstoff ist unlöslich in Essigsäure, Aether, Benzol, löslich in Salzsäure, Natronlauge, Alkohol; er lässt sich nicht aus einer salzsauren, wohl aber aus einer essigsauer gemachten Lösung mit Chloroform oder Essigäther ausschütteln; er fällt aus phosphathaltigen Lösungen auf Zusatz von Natronlauge mit den Phosphaten aus; ebenso wird er durch Zusatz von Barytmischung oder von Bleiacetat aus seinen Lösungen niedergeschlagen. Beim Erhitzen mit Salpetersäure wird die Lösung des Farbstoffes grün, wie das Nencki und Sieber (l. c.) für Hämatoporphyrin angegeben haben. Mit Salzsäure und Kaliumchlorat versetzt, färbt sich die Lösung schon in der Kälte zeisiggrün; statt des sauren Hämatoporphyrinspectrums findet man dann eine Verdunklung im Blauen (Saillet'sche Reaction). Auch das Verhalten gegen reducirende Agentien stimmt mit dem des Hämatoporphyrins von Nencki und Sieber überein: Beim Erhitzen einer alkoholischen Lösung mit Zinn und Salzsäure geht die purpurrothe Färbung allmählich in eine rothgelbe über; spectroskopisch ist dann ein Band von der Lage des Urobilinstreifens, zwischen E und F, nachweisbar. Nach den optischen Eigenschaften, den Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnissen, dem Verhalten bei der Oxydation und Reduction scheint somit der Schluss gerechtfertigt, dass der Farbstoff, welcher nach Sulfonalfütterung im Kaninchenharne auftritt, in der That mit Hämatoporphyrin identisch ist.

Die Menge des Farbstoffes ist eine sehr wechselnde. Bei den

gleichen Sulfonaldosen zeigten manche Thiere die Hämatoporphyrinurie in einem so hohen Grade, dass die dunkelrothe Färbung des Harnes auf den ersten Blick auffiel, während bei anderen Thieren der abnorme Farbstoffgehalt erst durch die Untersuchung nach der Garrod'schen Methode nachweisbar war; in manchen Fällen war die Hämatoporphyrinurie sogar eine recht geringgradige. Dieses verschiedene Verhalten der Versuchsthiere entspricht ganz der individuell so verschiedenen Widerstandsfähigkeit der Menschen gegen fortgesetzte Sulfonalgaben. Ich habe versucht, durch spectrophotometrische Bestimmung in der mittels der Garrod'schen Methode erhaltenen Lösung A eine Vorstellung über die Menge des ausgeschiedenen Hämatoporphyrins zu gewinnen. Genau können die so erhaltenen Resultate nicht genannt werden, da einerseits die Garrod-sche Methode nicht eine quantitative Fällung des Hämatoporphyrins verbürgt, anderseits auch kleine Mengen anderer Farbstoffe in die Lösung A übergehen, welche in dem zur Untersuchung verwendeten Spectralbereiche eine wenn auch sehr geringe Lichtabsorption bedingen; bei hämatoporphyrinreichen Harnen, bei welchen man die Lösung A behufs spectrophotometrischer Bestimmung stark verdünnen muss, fällt diese durch fremde Farbstoffe verursachte Lichtabsorption nicht ins Gewicht. Die erstgenannte Fehlerquelle, welche gerade bei hohem Hämatoporphyringehalte in Betracht kommt, wurde soweit als möglich dadurch ausgeschaltet, dass das Filtrat vom Phosphatniederschlage, wenn es in 5 cm dicker Schicht noch ein Hämatoporphyrinspectrum erkennen liess, nach der Neutralisation mit Essigsäure und nach Zusatz einer Lösung von zweifachsaurem Calciumphosphat wiederum mit Natronlauge gefällt wurde; dieses Verfahren wurde, wenn nöthig, noch einmal wiederholt. Die erhaltenen Zahlen, auf die Gesammtmenge des Harnes umgerechnet, sind in der letzten Columne der Versuchstabellen angegeben.

In der Galle konnte in fast allen Fällen Hämatoporphyrin nachgewiesen werden. Die Hoffnung freilich, in der Galle werde man das abnorme Pigment viel früher und sicherer nachweisen können als im Harn, erfüllte sich nicht, da die Menge des Inhaltes der Gallenblase beim Kaninchen sehr gering ist, oft kaum 1 ccm beträgt. Die directe Untersuchung der Galle ergab in der Regel das Vorhanden sein des alkalischen Hämatoporphyrinspectrums; der vierte, oft auch der dritte Streifen war allerdings meist durch die starke Absorption der Gallenfarbstoffe im kurzwelligen Theil des Spectrums verdeckt. Durch Fällung mit Barytmischung, Lösung des gewaschenen Niederschlages in Salzsäure konnte das saure Spectrum zur Anschauung gebracht werden.

In der Absicht, über das Wesen und den Sitz der die Hämatoporphyrinausscheidung bedingenden Läsion Näheres in Erfahrung zu bringen, wurden die einzelnen Organe vergifteter Thiere auf ihren Gehalt an Hämatoporphyrin geprüft. Im Blut, im Knochenmark, in der Milz und in den Muskeln habe ich den Farbstoff nicht gefunden, wohl aber regelmässig in der Leber. Allerdings kann den negativen Resultaten in den erstgenannten Organen ein entscheidender Werth für die Localisation des pathologischen Processes nicht zugesprochen werden, schon aus dem Grunde nicht, weil die geringe Masse einzelner dieser Organe beim Kaninchen der chemisch-spectroskopischen Untersuchung ungünstig ist; aber auch der positive Befund in der Leber darf nur mit Vorsicht verwerthet werden, da schon die Hämatoporphyrin-ausscheidende Function der Leber die Anhäufung des Farbstoffes in diesem Organ zu erklären vermag.

In Fällen, wo die Leber sehr reich an Hämatoporphyrin ist, fällt sofort die dunkelchokoladebraune Färbung des Organes auf; es gelingt in solchen Fällen, im alkoholischen Extract die 4 Streifen des alkalischen Hämatoporphyrinspectrums nachzuweisen; wenn man den Farbstoff vollständig extrahiren will, oder wenn der Gehalt der Leber an Hämatoporphyrin nicht so gross ist, ist es nothwendig, mit salzsaurem Alkohol zu extrahiren; sehr vortheilhaft ist es, das Thier durch Verbluten zu tödten, weil dann die störende Beimengung von Hämatin im Extract fast ganz wegfällt. Der salzsauer-alkoholische Extract, in höhergradigen Fällen schön rosenroth bis purpurroth gefärbt, zeigt das saure Hämatoporphyrinspectrum

$$\alpha = \lambda\, 600 - \lambda\, 587$$
$$\beta\gamma = \lambda\, 578 - \lambda\, 560 - \lambda\, 544.$$

Durch Alkalizusatz kann dasselbe in das neutrale

$$\alpha = \lambda\, 639 - \lambda\, 623$$
$$\beta = \lambda\, 612 - \lambda\, 598$$
$$\gamma = \lambda\, 584 - \lambda\, 553$$
$$\delta = \lambda\, 544 - \lambda\, 525$$
$$\varepsilon = \lambda\, 512 - \lambda\, 490$$

und weiter in das vierbandige alkalische Spectrum

$$\alpha = \lambda\, 626 - \lambda\, 613$$
$$\beta = \lambda\, 579 - \lambda\, 562$$
$$\gamma = \lambda\, 545 - \lambda\, 534$$
$$\delta = \lambda\, 511 - \lambda\, 493$$

verwandelt werden; durch Zusatz von Ammoniak und alkoholisch-ammoniakalischer Chlorzinklösung verwandelt sich das saure Spectrum nach einiger Zeit in das metallische

$$\alpha = \lambda\, 588 - \lambda\, 573$$
$$\beta = \lambda\, 553 - \lambda\, 536.$$

Die spectrophotometrische Bestimmung im salzsauer-alkoholischen Leberextract ergab im Versuch VII (Lebergewicht 56 g) 15,7 mg, im Versuch VI (Leber = 56 g) 30,05 mg Hämatoporphyrin, im letzteren Falle also den immerhin recht beträchtlichen Gehalt von mehr als 1/2 pro Mille.

Durch Extraction mit salzsaurem Alkohol lässt sich der Farbstoff auch im Darminhalt nachweisen, was durch den Hämatoporphyringehalt der Galle genügend erklärt wird; vielleicht findet auch eine Ausscheidung durch die Darmwand selbst statt.

Nachdem die Hämatoporphyrinausscheidung als regelmässiges Symptom bei der experimentellen Sulfonalvergiftung des Kaninchens festgestellt war, suchte ich auf verschiedenen Wegen dem Verständnisse dieser merkwürdigen Erscheinung näherzukommen. Die angestellten Versuche führten aber zu keinem positiven Resultat.

Beim Digeriren normaler Kaninchenorgane mit Sulfonal konnte ich, in Uebereinstimmung mit Kast und Weiss, niemals die Entstehung von Hämatoporphyrin nachweisen.

Die Widerstandsfähigkeit des Hämoglobins von Sulfonalthieren gegen Säuren ist gegenüber der Norm nicht herabgesetzt; zur Umwandlung in Hämatoporphyrin bedarf es extra corpus genau derselben Concentration an Säure, wie beim Blutfarbstoff normaler Thiere.

Bemühungen, die Intensität der Hämatoporphyrinausscheidung durch subcutane Hämoglobininjectionen oder durch Erzeugung künstlicher Anämie zu steigern, waren nicht von Erfolg begleitet.

Ausgehend von der stark sauren Reaction des Sulfonalharnes und gestützt auf die Erfolge, welche der Alkalitherapie bei der chronischen Sulfonalvergiftung des Menschen zugeschrieben werden [1]), hat man die Ansicht ausgesprochen, es spiele bei der chronischen Sulfonalintoxication eine Säurewirkung mit. Ich gab in einigen Versuchen den Kaninchen soviel Natrium bicarbonicum, als zur Bindung der etwa aus dem Mittel entstehenden Säuren genügen musste, in einem Falle sogar so viel, dass der Harn alkalisch wurde — aber die Hämatoporphyrinausscheidung trat trotzdem in der gleichen Weise auf und dauerte bis zum Tode des Thieres an. Ich überzeugte mich ferner davon, dass eine einfache chronische Säurevergiftung beim Kaninchen nicht zu pathologischer Hämatoporphyrinausscheidung führt.

1) Müller, Wiener klin. Wochenschrift Bd. VII. S. 252. 1894.



III.

Auch die Homologen des Sulfonals, $\frac{CH_3}{CH_3}>C<\frac{SO_2C_2H_5}{SO_2C_2H_5}$, wurden bezüglich ihrer Fähigkeit, Hämatoporphyrinausscheidung hervorzurufen, einer Prüfung unterzogen. Versuche mit Trional, $\frac{C_2H_5}{CH_3}>C<\frac{SO_2 \cdot C_2H_5}{SO_2 \cdot C_2H_5}$, und Tetronal, $\frac{C_2H_5}{C_2H_5}>C<\frac{SO_2 \cdot C_2H_5}{SO_2 \cdot C_2H_5}$, zeigten, dass man auch mit diesen Mitteln beim Kaninchen das genannte Symptom hervorrufen kann, doch war die Hämatoporphyrinurie speciell nach Trional eine recht geringgradige, die Menge des Farbstoffes mit dem Spectrophotometer schwer bestimmbar. Versuche mit Dimethylsulfondimethylmethan[1]), $\frac{CH_3}{CH_3}>C<\frac{SO_2 \cdot CH_3}{SO_2 \cdot CH_3}$, schienen besonders interessant, da diese Substanz, die sich in ihrer Formel von den oben genannten nur durch den Ersatz der C_2H_5-Gruppen durch CH_3-Gruppen unterscheidet, keine hypnotische Wirkung entfaltet, was Baumann und Kast[2]) mit dem Mangel an Aethylgruppen in Zusammenhang gebracht haben. Hämatoporphyrinausscheidung aber verursacht sie, wie meine Versuche ergaben, in gleicher Weise wie das Sulfonal. Damit ist bewiesen, was von vornherein wahrscheinlich war, dass die Wirkung auf das Blut von der schlafmachenden Wirkung vollständig unabhängig ist.

Nach Fütterung mit Diäthylsulfon, $SO_2<\frac{C_2H_5}{C_2H_5}$, trat, wenn auch nur in mässigem Grade, ebenfalls Hämatoporphyrinausscheidung auf. Dagegen war dies nicht der Fall nach Einverleibung von äthylsulfosaurem Natrium, $SO_2<\frac{C_2H_5}{ONa}$, das nach der Vermuthung von Smith[3]) als Umwandlungsproduct des Sulfonals im Harne erscheint. Welches aber auch immer die Endproducte der Sulfonalzersetzung im thierischen Organismus sein mögen, sie können nicht diejenigen Stoffe sein, welche die Hämatoporphyrinausscheidung bedingen; wenigstens gelang es nicht, nach Fütterung von Sulfonalharn, der zuvor von seinem abnormen Farbstoffgehalt und von etwaigen Spuren von unverändertem Sulfonal befreit war, bei Kaninchen Hämatoporphyrin in den Secreten nachzuweisen.

---

1) Den Besitz genügender Mengen dieser Substanz verdanken wir der Güte der Fabrik Bayer nnd Co. in Elberfeld, die uns auch die anderen zu den Versuchen verwendeten Präparate in freundlichster Weise zur Verfügung gestellt hat.

2) Baumann und Kast, Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. XIV. S. 52. 1890.

3) Smith, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XVII. S. 1. 1893.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

Tafel I.

Ic

R

Bd

Ib

Id

IIb

R IIc

R IId

R

a

R

a

Bd.

c

a

X.

a

Druck von Oscar Fürstenau, Leipzig.

III.

Auch die Homologen des Sulfonals, $\frac{CH_3}{CH_3}>C<\frac{SO_2C_2H_5}{SO_2C_2H_5}$, wurden bezüglich ihrer Fähigkeit, Hämatoporphyrinausscheidung hervorzurufen, einer Prüfung unterzogen. Versuche mit Trional, $\frac{C_2H_5}{CH_3}>C<\frac{SO_2 \cdot C_2H_5}{SO_2 \cdot C_2H_5}$, und Tetronal, $\frac{C_2H_5}{C_2H_5}>C<\frac{SO_2 \cdot C_2H_5}{SO_2 \cdot C_2H_5}$, zeigten, dass man auch mit diesen Mitteln beim Kaninchen das genannte Symptom hervorrufen kann, doch war die Hämatoporphyrinurie speciell nach Trional eine recht geringgradige, die Menge des Farbstoffes mit dem Spectrophotometer schwer bestimmbar. Versuche mit Dimethylsulfondimethylmethan[1], $\frac{CH_3}{CH_3}>C<\frac{SO_2 \cdot CH_3}{SO_2 \cdot CH_3}$, schienen besonders interessant, da diese Substanz, die sich in ihrer Formel von den oben genannten nur durch den Ersatz der C_2H_5-Gruppen durch CH_3-Gruppen unterscheidet, keine hypnotische Wirkung entfaltet, was Baumann und Kast[2]) mit dem Mangel an Aethylgruppen in Zusammenhang gebracht haben. Hämatoporphyrinausscheidung aber verursacht sie, wie meine Versuche ergaben, in gleicher Weise wie das Sulfonal. Damit ist bewiesen, was von vornherein wahrscheinlich war, dass die Wirkung auf das Blut von der schlafmachenden Wirkung vollständig unabhängig ist.

Nach Fütterung mit Diäthylsulfon, $SO_2<\frac{C_2H_5}{C_2H_5}$, trat, wenn auch nur in mässigem Grade, ebenfalls Hämatoporphyrinausscheidung auf. Dagegen war dies nicht der Fall nach Einverleibung von äthylsulfosaurem Natrium, $SO_2<\frac{C_2H_5}{ONa}$, das nach der Vermuthung von Smith[3]) als Umwandlungsproduct des Sulfonals im Harne erscheint. Welches aber auch immer die Endproducte der Sulfonalzersetzung im thierischen Organismus sein mögen, sie können nicht diejenigen Stoffe sein, welche die Hämatoporphyrinausscheidung bedingen; wenigstens gelang es nicht, nach Fütterung von Sulfonalharn, der zuvor von seinem abnormen Farbstoffgehalt und von etwaigen Spuren von unverändertem Sulfonal befreit war, bei Kaninchen Hämatoporphyrin in den Secreten nachzuweisen.

---

1) Den Besitz genügender Mengen dieser Substanz verdanken wir der Güte der Fabrik Bayer nnd Co. in Elberfeld, die uns auch die anderen zu den Versuchen verwendeten Präparate in freundlichster Weise zur Verfügung gestellt hat.

2) Baumann und Kast, Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. XIV. S. 52. 1890.

3) Smith, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XVII. S. 1. 1893.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

Tafel I.

R

I^{c}

I^{b}

Bd

I^{d}

II^{b} II^{c} II^{d}

R R

a

R

a

Bd.

c a

X.

a

Druck von Oscar Fürstenau, Leipzig.



